

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1930-1931. — N° 154

TRAVAIL DU SERVICE HOSPITALIER DE DERMATO-SYPHILIGRAPHIE
DE L'ANTIQUAILLE ET DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LYON

Allergie et Accidents Chimiothérapiques

(Etude de son rôle par les méthodes des réactions cutanées
et de la sensibilisation passive)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Mai 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Pierre CUILLERET

Né à Lyon, le 28 Juillet 1902



Imprimerie de Trévoux
G. Patissier.

—
1931

ALLERGIE ET ACCIDENTS CHIMIOTHÉRAPIQUES

*(Etude de son rôle par les méthodes de réactions cutanées
et de la sensibilisation passive).*

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931. — N° 154

TRAVAIL DU SERVICE HOSPITALIER DE DERMATO-SYPHILIGRAPHIE
DE L'ANTIQUAILLE ET DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LYON

Allergie et Accidents Chimiothérapiques

(Etude de son rôle par les méthodes des réactions cutanées
et de la sensibilisation passive)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 29 Mai 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Pierre CUILLERET

Né à Lyon, le 28 Juillet 1902



Imprimerie de Trévoux
G. Patissier.

—
1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LÉPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

MM.

Cliniques médicales	PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LÉPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVÉ-JOSSERAND
Chimie organique et toxicologie	CLUZET
Matière médicale et botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie externe	DOYON
Pathologie et thérapeutiques générales	FROMENT
Anatomie pathologique	VALLAS
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Hygiène	PATEL
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacie	ÉTIENNE MARTIN
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	COURMONT (P.)
	SAVY
	LEULIER
	PIÉRY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique et gynécologie M. CONDAMIN

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM. NOGIER	MM. CHALIER (Joseph)	MM. MARTIN (Joseph)	MM. CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOUT	GATÉ	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. NICOLAS, Président ;

Assesseurs : MM. P. COURMONT, V. CORDIER, J. GATÉ.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

LE DOCTEUR LOUIS CUILLERET

LE DOCTEUR MARIUS-ANTOINE HORAND
ANCIEN CHIRURGIEN-MAJOR DE L'ANTIQUAILLE

A MA GRAND'MÈRE
MADAME M.-A. HORAND

A MA MÈRE

A MON PÈRE
LE DOCTEUR JEAN CUILLERET
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DE L'ANTIQUAILLE

*Mon premier Maître en médecine
et en Dermato-Syphiligraphie. En
hommage de très grande affection
et de respectueuse admiration.*

A MON FRÈRE FERNAND
INTERNE DES HOPITAUX DE LYON

A MES FRÈRES ÉDOUARD ET ROBERT

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. NICOLAS

PROFESSEUR DE CLINIQUE
DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES
MÉDECIN DE L'ANTIQUAILLE

Pendant un trop court séjour dans son Service, nous avons pu apprécier la clarté de son savant enseignement clinique, et son indéfectible bonté. Il nous a fait le grand honneur de présider notre Jury de Thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre très respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. COURMONT

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ
MÉDECIN HONORAIRE DES HÔPITAUX
DIRECTEUR DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE

Nous apprécions l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail. Nous le prions d'agréer l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR V. CORDIER

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail, et nous faire l'honneur d'être parmi nos juges. Nous lui exprimons tous nos remerciements et l'assurons de nos sentiments très reconnaissants.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. GATÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
MÉDECIN DE L'ANTIQUAILLE

Nous avons l'honneur de compter parmi ses élèves, et c'est à lui que nous devons notre formation en Dermato-Syphiligraphie. Nous sommes heureux de pouvoir parfaire notre culture scientifique dans son Service hospitalier, où il a bien voulu nous accueillir et nous associer à ses travaux. Il nous a confié le sujet de cette Thèse, pour l'élaboration de laquelle il n'a cessé de nous donner ses conseils éclairés et pleins de sollicitude. Nous ne pouvons oublier les marques d'intérêt et d'inaltérable bonté qu'il nous a témoignées en diverses circonstances, et nous ne saurions, en quelques mots, le remercier de sa grande bienveillance.

Au Maître affectueux qu'il a toujours été pour nous, nous voulons affirmer ici notre vive gratitude et notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. THIERS
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

Il fut l'animateur de ce travail, pour lequel il nous a prodigué ses précieux conseils, avec sa grande compétence en biologie. Il a bien voulu nous faire collaborer à ses recherches et nous ne pouvons évoquer sans émotion les longues heures passées avec lui au Laboratoire: C'est là que nous avons admiré son enthousiasme scientifique et son ardeur pour les travaux d'expérimentation ; là aussi, nous avons pu apprécier son profond esprit critique, qui nous a constamment guidé. Nous avons été très sensible à la cordialité qu'il nous a toujours témoignée. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance, et de nos sentiments très affectueux.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

1923-1924

MONSIEUR LE DOCTEUR L. DESGOUTTES.
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BARD (*in memoriam*).
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TIXIER.
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BÉRARD.
MONSIEUR LE DOCTEUR CH. GARDÈRE.

EXTERNAT (1924-1927)

MONSIEUR LE DOCTEUR L. M. BONNET.
MONSIEUR LE DOCTEUR L. DESGOUTTES.
MONSIEUR LE DOCTEUR CH. GARDÈRE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. COTTE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CADE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. FAVRE.

SUPPLÉANCES D'INTERNAT (1927-1929)

MONSIEUR LE DOCTEUR H. ALAMARTINE.
MONSIEUR LE DOCTEUR CH. GARDÈRE.
MONSIEUR LE DOCTEUR J. REBATTU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GATÉ.
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS.
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ V. CORDIER.
MONSIEUR LE DOCTEUR J. BARBIER (Service provisoire des
typhiques, 1928-1929).
MONSIEUR LE DOCTEUR L. BÉRIEL.

sensibilisation), soit encore l'exaltation de virulence des agents microbiens (biotropisme). Nous donnerons, d'abord, un aperçu général de ces pathogénies, et nous verrons ensuite, dans l'étude détaillée de chacune d'elles, les critiques que l'on peut en faire.

A) ENUMÉRATION DES PATHOGÉNIES INVOQUÉES.

L'introduction d'un médicament dans l'organisme peut — quelle que soit la voie utilisée — provoquer des accidents, dont la pathogénie relève de causes essentiellement variables. On invoque classiquement, suivant les cas, et aussi selon les théories qui jouissent de la faveur médicale :

1°) *Des réactions focales*, c'est-à-dire l'aggravation passagère des lésions contre lesquelles est dirigée la thérapeutique en cause : les exemples ne manquent pas, encore que, dans la pratique, l'on ne rencontre pas, d'une façon courante, cet ordre d'accidents nettement individualisés. Citons les réactions douloureuses que provoque la chimiothérapie des affections rhumatismales par le soufre ; l'aggravation éphémère de l'angine diphtérique traitée par le sérum ; les réactions congestives périlésionnelles du tuberculeux soumis à l'aurothérapie ; enfin, les nombreuses manifestations qui entrent dans le cadre des réactions d'Herxheimer déclenchées, chez un syphilitique, par l'action des médicaments spécifiques.

2°) *Des réactions biotropiques* (Milian). On admet une réaction biotropique, lorsque l'introduction d'un médica-

ment dans l'organisme exalte la vitalité et la virulence d'un germe infectieux, qu'il s'agisse de celui contre lequel est dirigée la thérapeutique en cause (pour MILIAN, la réaction focale entre dans le cadre du biotropisme), ou bien d'un germe banal. Un exemple indiscutable est celui signalé par MILIAN d'une poussée de furonculose déclenchée par l'arsénothérapie chez un syphilitique âgé de 40 ans, et ayant eu, 20 ans auparavant, une furonculose dont il avait apparemment guéri.

3°) *Des réactions d'intoxication* : On admet une réaction d'intoxication lorsqu'on voit apparaître des accidents graves ou bénins après l'administration de doses nettement supérieures à celles que tolère normalement un organisme sain. L'exemple le plus simple est celui de la tentative d'empoisonnement par une substance toxique quelconque, ou encore celui réalisé par l'emploi de doses trop fortes ou trop rapprochées d'un médicament. Nous en rapportons un exemple dans notre observation XXIII, où nous voyons une malade, jeune et bien portante — en dehors de sa syphilis primaire — recevoir, par erreur, en quelques jours, trois doses consécutives et croissantes de novarsénobenzol.

4°) *Des réactions de sensibilisation*. On admet une réaction de sensibilisation lorsqu'on voit apparaître des accidents sévères ou légers après l'administration de doses très nettement inférieures à celles que supporte ordinairement un organisme sain. Par exemple, on peut déclencher au moyen d'une injection unique de cyanure de mercure une urticaire généralisée. Ces réactions sont, en pratique, très voisines des suivantes.

5°) *Des réactions de choc*. Il s'agit de manifestations brutales, à caractère dramatique, dans la symptomatologie desquelles dominent les phénomènes de collapsus cardiovasculaire ; elles évoluent vite, soit vers la mort, soit vers la guérison, et apparaissent surtout après introduction intraveineuse du médicament. Le *choc peptonique* des physiologistes, et, en clinique, les manifestations brutales qui peuvent apparaître après l'injection intraveineuse d'un métal colloïdal en représentent des exemples indiscutables.

B) CRITIQUE GÉNÉRALE DE CES PATHOGÉNIES.

Telles sont les différentes pathogénies proposées classiquement pour expliquer — ou plutôt pour classer — les accidents médicamenteux. On aboutit à des cadres rigoureusement et clairement délimités. Malheureusement, à l'épreuve des faits, ils se sont montrés insuffisants, et nous allons exposer maintenant les difficultés auxquelles se heurte le clinicien, lorsqu'il veut faire entrer un accident donné dans telle ou telle catégorie :

1°) D'emblée, nous éliminons les *réactions focales*, que nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier dans le service de notre Maître ; elles restent, d'ailleurs, nettement définies, et ne paraissent pas, jusqu'à présent du moins, susciter de réelles difficultés, encore que leur mécanisme même reste inconnu : A notre avis, on peut invoquer cette loi de pharmacodynamie générale que

« tout agent qui provoque, à une dose donnée (c'est-à-dire à dose suffisante), une action déterminée (c'est-à-dire une action curatrice), peut provoquer, à une autre dose (c'est-à-dire à une dose insuffisante), une action inverse (c'est-à-dire une réaction focale).

2°) *La conception du biotropisme* reste, par contre, discutable, malgré la vogue dont elle jouit actuellement. Sans lui être à priori hostile, nous croyons que son domaine doit être singulièrement restreint, et, à notre avis, il convient de distinguer soigneusement *deux éventualités* :

a) Il est des cas où l'on peut admettre la réalité d'une réaction biotrope, c'est-à-dire où l'introduction d'un médicament dans l'organisme paraît réellement exalter la virulence d'un germe banal : l'histoire du sujet furonculeux, rapportée par Milian, entre nettement dans cette catégorie de faits. Tout au plus peut-on alors reprocher à la théorie du biotropisme de ne rien expliquer : dire qu'un arsénobenzol provoque une furonculose par biotropisme, c'est expliquer le pouvoir hypnotique de l'opium par une vertu dormitive ; car la question intéressante est justement de savoir comment le médicament en question peut exalter la virulence d'un staphylocoque, ou diminuer la résistance de l'organisme vis à vis de ce germe. Mais il faut savoir être peu exigeant pour les pathogénies, et reconnaître la réalité et l'intérêt de ce fait nouveau que Milian désigne sous le terme de *biotropisme*, malgré l'obscurité de son mécanisme.

b) Ce qui nous paraît plus discutable, c'est l'extension que Milian a donnée à sa conception.

Tantôt cette extension nous semble inutile : pourquoi faire entrer, par exemple, la réaction d'Herxheimer dans le biotropisme, alors que rien ne s'oppose à la laisser dans le vieux cadre des réactions focales ? Cette différence d'étiquette n'ajoute rien, ni à sa compréhension, ni à son traitement. Dans un autre ordre d'idées, pourquoi invoquer le biotropisme dans la pathogénie de la stomatite des métaux lourds ? Rien ne prouve, en effet, que le métal thérapeutique a exalté la virulence de l'association fuso-spirillaire, et, si nous le voulons, nous pouvons tout aussi bien dire que la présence du métal dans la muqueuse gingivale et son élimination buccale provoquent un état de moindre résistance locale qui permet le développement du fuso-spirille. L'une ou l'autre de ces pathogénies est également valable, et il nous est parfaitement indifférent de choisir, le fait essentiel étant que la stomatite métallique est une stomatite mixte, d'élimination et d'infection.

— Tantôt, au contraire, cette extension nous paraît absolument injustifiée ; la théorie du biotropisme devient alors particulièrement dangereuse, parce qu'elle comporte une sanction pratique : la continuation de la thérapeutique, qui, malgré les assertions de Milian, peut se montrer désastreuse. C'est ainsi, par exemple, que nous voyons invoquer le biotropisme pour expliquer la grippe mercurielle ou bismuthique, les différents érythèmes provoqués par les arsénicaux, qui deviennent des rougeoles ou des scarlatines déclenchées par biotropisme, et non des érythèmes rubéoliformes ou scarlatiniformes toxiques ou de sensibilisation. Or, quels sont les arguments invoqués par Milian ?

1^b) *Il ne peut s'agir d'intoxication ni de sensibilisation*, pour des raisons d'ordre clinique et d'ordre biologique : *d'ordre clinique* : la continuation de la thérapeutique amenant la guérison de ces érythèmes ; *d'ordre biologique* : Milian et Garnier n'ont jamais pu mettre en évidence des signes biologiques de sensibilisation au soi-disant antigène médicamenteux (absence de précipitines, caractère négatif de l'épreuve de l'anaphylaxie passive, négativité des intradermo et des cuti-réactions).

2^o) Il s'agit d'*accidents de nature infectieuse* pour de nombreuses raisons : cliniquement, il y a une analogie absolue entre les manifestations constatées et l'affection qu'elles simulent : identité des éléments éruptifs — existence, dans les deux cas, soit de fièvre, soit de réaction ganglionnaire, signes pathognomoniques de l'infection — allure épidémique des accidents, que Milian explique par la contagion et non par une série toxique de médicaments, car tous les sujets traités ne présentent pas d'accidents — enfin, ces manifestations se présentent avec un polymorphisme clinique que ne peut expliquer une pathogénie unique.

Des arguments invoqués par Milian aucun n'est convaincant, et il est possible de montrer qu'un certain nombre d'entre eux sont erronés.

Nous verrons, dans les chapitres suivants, que, pour mettre en évidence les signes biologiques de sensibilisation, il convient de suivre une technique rigoureuse et nettement précisée ; or, il s'est trouvé que Milian a seulement utilisé celles qui exposent à obtenir des résultats négatifs. Nous n'insisterons pas maintenant sur

ces faits, que nous aurons l'occasion d'étudier dans la suite.

Il n'est pas toujours vrai que la continuation de la thérapeutique améliore les accidents soi-disant biotropiques. Milian reste à peu près le seul auteur à préconiser une telle attitude ; elle est unanimement rejetée par les syphiligraphes, et en particulier par l'Ecole de M. le Professeur NICOLAS. D'ailleurs, même lorsque les constatations de cet auteur se trouvent vérifiées — ce qui est exceptionnel — son argument ne présente pas la valeur que l'on pourrait croire : nous aurons l'occasion de démontrer, au cours de notre travail, que, dans certains cas, un accident de sensibilisation peut s'atténuer par la continuation de la thérapeutique à doses normales (voir obs. IV).

Il reste impossible de prouver, par un critère bactériologique, que les accidents cutanés, ou de type gripal, observés au cours de la chimiothérapie, sont d'origine infectieuse — justement parce que les virus provocateurs de ces infections nous restent inconnus.

D'autre part, nous savons parfaitement qu'il n'y a pas de signes pathognomoniques en médecine, et qu'il est impossible de conclure d'une lésion à une étiologie précise: Dire qu'un érythème, qui simule parfaitement la scarlatine, est une scarlatine, à cause même de cette identité séméiologique, est un raisonnement aussi injustifié que d'attribuer toute cellule géante au bacille de Koch, ou tout foyer d'hépatisation lobaire au pneumocoque.

Invoker le polymorphisme des accidents contre une pathogénie unique peut paraître, à priori, parfaitement

légitime : logiquement, en effet, la même cause doit produire les mêmes effets. Malheureusement, la clinique se joue de la logique, et c'est par un raisonnement identique que l'on a, pendant longtemps, dénié une étiologie commune à la granulie et à la tuberculose caséeuse ; l'expérience nous montre qu'une même cause pathogène peut provoquer des manifestations essentiellement différentes.

En somme, nous croyons que, pour admettre l'origine biotropique d'un accident, il est nécessaire d'apporter :

D'une part, une preuve positive, la démonstration bactériologique de l'origine infectieuse de l'accident : c'est notre ignorance de la nature du virus en cause qui explique la discussion sur la nature des éruptions précoces des arsénicaux.

D'autre part, des preuves négatives permettant d'éliminer l'intoxication ou la sensibilisation, étant bien entendu que la disparition d'un accident par la continuation de la thérapeutique ne signifie pas forcément, comme on a l'habitude de le croire, que la sensibilisation n'intervient pas dans sa pathogénie.

3°) Nous avons vu que l'on admet une *réaction d'intoxication* lorsque celle-ci est provoquée par une dose nettement supérieure à celle habituellement tolérée. Mais une telle définition nous paraît insuffisante, parce qu'on est actuellement dans l'impossibilité absolue de déterminer la tolérance d'un organisme donné vis à vis d'un médicament. Tantôt les variations individuelles de la tolérance relèvent d'une cause nettement précisée : une lésion rénale diminue la tolérance vis à vis des métaux

lourds néphrotropes ; une lésion hépatique vis à vis des arsénicaux. Tantôt, au contraire, elles restent sans explication, et tout clinicien a vu survenir des accidents toxiques à la fin d'une série d'injection d'arsénobenzol par exemple, chez un sujet dépourvu en apparence de toute tare viscérale. De ce fait, la notion d'une dose trop forte par rapport à un organisme standard ne suffit pas pour apprécier l'intoxication : il faut de plus faire intervenir la notion de variations individuelles de la tolérance ; malheureusement nous nous trouvons parfois dans l'impossibilité de jauger, cliniquement ou expérimentalement, cette tolérance individuelle.

Un autre argument classique en faveur de l'intoxication est l'existence de troubles répondant à la souffrance de tel ou tel organe, qui est expérimentalement lésé par le médicament utilisé à doses trop fortes : par exemple, le blocage du faisceau de His dans l'intoxication digitale, l'albuminurie dans l'empoisonnement par les métaux lourds, l'hépatite dans l'arsenicisme. Mais il ne s'agit pas là d'une preuve absolument démonstrative en faveur de l'intoxication. Nous aurons l'occasion de démontrer plus loin que la sensibilisation peut intervenir dans des réactions intestinales au cyanure de mercure, et dans l'ictère précoce novarsénobenzolique : il existe des réactions allergiques qui se manifestent d'une façon élective au niveau précisément de l'organe habituellement atteint par des doses toxiques du médicament ; ainsi, nous sommes amenés à contester la valeur d'un des tests classiques de l'intoxication.

TSANCK admet que, dans ce cas, on peut retrouver l'agent incriminé dans les excreta (urines, fèces, sueurs,

salive, bile, etc., suivant la voie d'élimination qui lui est spéciale). Il est impossible d'admettre la valeur de cet argument, car, à condition de posséder une technique suffisamment précise et sensible de détection, on est toujours certain de pouvoir mettre en évidence l'agent médicamenteux dans les liquides d'élimination, alors même que le sujet l'a supporté sans troubles. Bien au contraire d'ailleurs, c'est surtout lorsqu'il est impossible de le retrouver, qu'il faudra songer à un accident toxique, cet échec devant faire penser à une imperméabilité des émonctoires, condition essentiellement favorisant de l'intoxication.

Aussi, pour admettre qu'un accident est d'origine toxique, devons-nous exiger :

D'une part, l'emploi d'une posologie trop forte, ou bien la mise en évidence d'une tare pouvant agir sur la tolérance de l'organisme vis à vis du médicament utilisé.

D'autre part, la démonstration qu'il ne s'agit ni d'une réaction biotropique ni d'une réaction de sensibilisation ou de choc.

4°) La question des *réactions de sensibilisation* et des *réactions de choc* est celle qui a suscité le plus de discussion, comme l'a bien fait remarquer PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.

a) Tout d'abord, *on a confondu les réactions de choc et les réactions de sensibilisation* parce que, dans un grand nombre de cas, la sensibilisation à un antigène se traduit par des signes dramatiques, frappant le médecin et son entourage, et qui répondent à la production d'un choc. Autrement dit, les manifestations du choc entrent

dans le cadre de celles qui appartiennent aussi à la sensibilisation — qu'elles se traduisent par des phénomènes cliniques, ou bien seulement par l'ensemble des modifications humorales ou tensionnelles qui constituent *la crise hémoclasique* de WIDAL. Mais il reste évident que *le choc véritable peut apparaître en dehors de toute sensibilisation*. Expérimentalement, les physiologistes ont montré que l'injection intraveineuse de peptone provoque, chez l'animal ou chez l'homme, un choc qui n'est pas dû à la sensibilisation, mais qui, cliniquement, est entièrement semblable au choc anaphylactique par exemple, lié, lui, d'une façon certaine, à un phénomène de sensibilisation. En somme, on a confondu phénomène de choc et phénomène de sensibilisation, uniquement pour une raison d'identité symptomatologique. Cette confusion, qui est solidement ancrée dans l'esprit de la plupart des médecins, a donné lieu à une série d'interprétations entièrement erronées, et, comme nous le verrons au chapitre suivant, on a voulu, à tort, faire par exemple, de la recherche du choc hémoclasique, c'est-à-dire des tests humoraux du choc, un critère de sensibilisation.

Pour admettre une réaction de choc, on exigera, *au point de vue clinique* :

L'indépendance au moins relative entre la dose et le déclenchement des accidents. C'est ainsi, par exemple, que, lorsqu'on utilise un métal colloïdal (choc indépendant de la sensibilisation), on peut obtenir un choc, aussi bien avec cinq qu'avec dix centimètres cubes de médicament. De même la crise nitritoïde (qui est ordinairement un choc dû à la sensibilisation) apparaît aussi bien après une dose de 0 gr. 15 qu'une dose de 0 gr. 75 de

novarsénobenzol. Mais il ne faut pas oublier cependant que la violence du choc peut présenter une certaine proportionnalité avec la grandeur de la dose utilisée ;

— Le caractère habituellement dramatique de manifestations constatées, parce que leur substratum physiologique essentiel est représenté par un collapsus cardiovasculaire, et, de ce fait, au cours du choc, l'hypotension est à peu près de règle. Mais on ne doit pas oublier l'existence de chocs atténués à symptomatologie larvée ; c'est ainsi qu'après une injection d'argent colloïdal, on peut noter, à côté de l'accès fébrile dramatique à allure pseudo-palustre, une petite réaction avec frissonnement et élévation de température à 38° ;

— Une évolution qui se fait d'une façon habituellement rapide, soit vers la mort, soit vers la guérison.

Au point de vue biologique, le choc est essentiellement caractérisé par la *crise hémoclasique de Widal* dont les éléments principaux sont l'hypotension, la leucopénie, les modifications de l'indice réfractométrique du sérum et de la réserve alcaline indiquées par ZUNZ.

Mais, nous le répétons, tantôt le choc coïncide avec un état de sensibilisation à l'antigène médicamenteux, et l'exemple le plus typique paraît être la crise nitritoïde (à en croire nos observations), tantôt il est entièrement indépendant de tout phénomène de sensibilisation, et l'exemple le plus caractéristique est fourni par le choc lié à l'injection d'un métal colloïdal.

b) En second lieu, *on a confondu entre elles les différentes étiologies de la sensibilisation* et c'est l'étiologie anaphylactique qui a englobé à son profit tous les phénomènes de sensibilisation. Ainsi la plupart des méde-

cins, confondant choc et sensibilisation, sensibilisation et anaphylaxie, ont, grâce à cette double erreur, tout mis sous le signe de l'anaphylaxie. Ils sont d'ailleurs allés encore plus loin, parce que, séduits par le caractère mystérieux de cette dernière, ils n'ont pas tardé à lui attribuer tout ce qui, en pathologie, a l'aspect d'une réaction brutale et de cause inconnue.

En réalité, il convient de distinguer, à l'heure actuelle du moins, deux étiologies dans la sensibilisation :

Une *étiologie anaphylactique* : le malade a été mis une première fois en contact avec le médicament incriminé sans avoir présenté habituellement de réaction spéciale. et c'est lorsqu'il est à nouveau en présence de l'antigène médicamenteux qu'il présente des accidents dûs à la sensibilisation anaphylactique. Alors se trouvent réalisées les conditions qui permettent d'affirmer l'anaphylaxie, parce qu'on retrouve un premier contact sensibilisateur, suivi, après un délai plus ou moins long, d'un deuxième contact déchaînant.

Une *étiologie idiosyncrasique* : il s'agit d'un sujet qui présente une réaction anormale dès son premier contact avec un médicament. Dans ce cas, on note bien un contact déchaînant avec l'antigène, mais on reste dans l'impossibilité absolue de déceler, dans les antécédents du malade, un premier contact sensibilisateur. Naturellement, certains auteurs ont prétendu assimiler l'idiosyncrasie à l'anaphylaxie, en supposant que ce premier contact sensibilisateur existait, mais avait passé inaperçu, ou bien la possibilité d'une transmission héréditaire d'un état de sensibilisation. Il s'agit là d'une hypothèse que l'on peut soutenir, lorsqu'on se trouve en présence d'une idiosyn-

crasie alimentaire, surtout si l'on se rappelle que, chez l'homme du moins, la spécificité de l'antigène est moins marquée que chez l'animal. Mais, lorsqu'il s'agit d'une idiosyncrasie médicamenteuse, cette hypothèse est absolument improbable, du moins dans la majorité des cas.

En somme, il convient de différencier soigneusement les chocs et les phénomènes de sensibilisation, le choc entrant dans la symptomatologie de la sensibilisation, mais pouvant se voir en dehors d'elle. D'autre part, il est nécessaire de séparer la sensibilisation par anaphylaxie de la sensibilisation par idiosyncrasie, parce qu'anaphylaxie et idiosyncrasie représentent, en réalité, deux étiologies différentes d'un même phénomène : la *sensibilisation* des auteurs français, l'*allergie* des auteurs germano-américains. Cet état humoral particulier peut être mis en évidence par la recherche de différents critères, dont nous allons faire maintenant l'étude critique.

CHAPITRE II

Les Critères de l'Allergie.

L'Allergie.

Les différents critères montrant le rôle de l'allergie en pathologie :

Les critères cliniques.

Les critères de laboratoire.

Nous utilisons le terme d'*allergie*, créé par Von Pirquet et Schick, de préférence à celui de « sensibilisation », parce que, en France, ce dernier évoque, presque toujours l'idée d'une modalité spéciale de la sensibilisation, à savoir, la sensibilisation anaphylactique. Une telle confusion reste, au contraire, impossible avec le terme d'allergie, dont la signification reste précise, grâce surtout à sa généralité, « comportement différent d'un organisme déjà éprouvé par un antigène », comme le dit excellemment JAUSION. Il reste, d'ailleurs, évident, que l'on peut employer l'un ou l'autre de ces termes, à

condition qu'il n'implique pas, dans l'esprit de celui qui l'utilise, une étiologie spéciale et unique. Par contre, nous rejetons l'assimilation que semble faire TZANCK entre la sensibilisation et « l'intolérance » : on peut ne pas tolérer un médicament pour bien des raisons, et la sensibilisation ne l'explique pas à elle seule.

Pour mettre en évidence le rôle de l'allergie dans la pathogénie d'une manifestation pathologique, on peut faire usage de divers critères, dont la valeur est essentiellement différente, ainsi que l'a bien montré PASTEUR-VALLERY-RADOT. Cet auteur distingue des *critères cliniques*, des *critères biologiques* et des *critères thérapeutiques*. Pour notre part, nous croyons plus simple de les diviser en *deux groupes* et d'envisager successivement, comme nous allons maintenant le faire, d'abord *les critères cliniques*, puis les différentes épreuves que nous réunirons en *critères de laboratoire*. Dans l'exposé qui va suivre, nous nous inspirerons largement de l'article fondamental que PASTEUR-VALLERY-RADOT a publié récemment dans la « Presse Médicale ». Mais nos propres observations nous ont amené à certaines modifications — qui nous paraissent surtout liées à la nature particulière des antigènes que nous avons eu à étudier.

A. — LES CRITÈRES CLINIQUES.

D'une façon générale, ils ne nous paraissent pouvoir fournir une indication précise que sur la nature même de l'allergie : c'est par une enquête clinique minutieuse

que l'on peut établir s'il s'agit d'une allergie idiosyncrasique, ou d'une allergie anaphylactique.

Par contre, la clinique ne permet pas de différencier nettement le choc de l'allergie, justement parce que le choc est un symptôme de l'allergie : il faut donc demander à la clinique de mettre en évidence tel ou tel signe relevant du choc, et c'est au laboratoire de préciser si ce choc dépend ou non de la sensibilisation. C'est évidemment cette identité symptomatique qui excuse la confusion que l'on fait habituellement entre les accidents de choc et les accidents allergiques.

a) Critères cliniques communs au choc et à la sensibilisation.

1°) C'est, tout d'abord, le fait que le sujet réagit d'une façon anormale à une dose médicamenteuse tolérée par la plupart des autres malades, à condition, bien entendu, qu'une tare organique importante ne puisse pas expliquer cette anomalie de la réaction individuelle. La particularité de ce fait clinique provient de ce que, parmi plusieurs individus soumis « aux mêmes conditions antigéniques » médicamenteuses, la plupart restent indifférents, alors que, chez l'un d'eux, survient une réaction anormale. On conçoit le caractère tout à fait relatif de ce critère, dû à ce qu'il nous est impossible d'apprécier, d'une façon exacte, la gravité, ou même souvent l'existence, d'une tare viscérale venant diminuer la résistance du sujet.

2°) Peut-on, d'après l'aspect clinique de la réaction provoquée par le médicament, conclure à sa nature aller-

gique ? Il nous semble que la clinique ne peut fournir qu'une approximation bien insuffisante. Elle ne peut pas, tout d'abord, permettre la distinction entre l'accident par choc banal d'une part, et, d'autre part, l'accident par choc allergique (de sensibilisation ou d'idiosyncrasie). Nous verrons, par exemple, que la *crise nitritorde* — qui est indiscutablement, de par la seule clinique, un choc typique — relève tantôt d'un choc banal, tantôt d'un choc allergique : or, aucune nuance clinique ne permet d'affirmer la nature du choc, dont on ne peut faire la distinction que par le laboratoire. — En second lieu, si certains accidents semblent relever a priori de l'allergie, anaphylactique ou idiosyncrasique — par leurs symptômes mêmes — nous verrons que, dans des cas particuliers (colique mercurielle, ictère précoce), la réaction allergique simule de très près la réaction toxique, et que sa véritable nature reste, ainsi, une découverte de laboratoire.

Ces réserves faites, il est un certain nombre d'accidents qui devront faire penser soit à l'allergie, soit au choc, et nous renvoyons, pour leur énumération, à la page 163. Mais, dans ce chapitre général, nous tenons à insister encore une fois sur l'identité des symptômes du choc banal, et de ceux du choc allergique.

3°) Etudiant la sensibilité anaphylactique, PASTEUR-VALLERY-RADOT admet, comme critère, que la « crise anaphylactique dure un temps limité, ne laisse pas de séquelles ». D'une façon générale, on peut admettre la conception de cet auteur. Il ne s'agit pas là toutefois d'un fait caractéristique du choc anaphylactique en particu-

lier, mais du choc en général, quelle qu'en soit l'étiologie : choc banal, choc par allergie anaphylactique ou idiosyncrasique. De plus, il nous semble nécessaire de formuler une restriction : parfois, les phénomènes de sensibilisation peuvent créer des lésions viscérales durables. Nous verrons que certaines érythrodermies médicamenteuses (Cf. au chapitre IV, les observations n° XX et n° XXV) s'accompagnent d'un état de sensibilisation prouvé par des tests de laboratoire, et aussi par ce fait que toute reprise du médicament déclenche des réactions érythrodermiques. Or en présence de cette maladie si redoutable, et de durée si longue, il est bien difficile de parler « d'une crise qui dure un temps limité et ne laisse pas de séquelles ».

Rappelons, d'ailleurs, que les lésions anatomopathologiques viscérales d'origine anaphylactique sont encore mal connues. Toutefois, il semble établi, à la suite de récents travaux (Croizat), qu'il existe des lésions bien spéciales, caractéristiques des réactions anaphylactiques, qu'elles soient aiguës ou chroniques, et particulièrement au niveau du poumon. En outre, certains auteurs admettent que les états protéo-anaphylactiques chroniques peuvent s'accompagner de lésions de sclérose, lésions définitives, s'il en est.

4°) En ce qui concerne les *tests d'ordre thérapeutique*, on ne peut mieux faire que de reproduire ici les lignes où Pasteur Vallery-Radot expose ces faits d'une façon remarquable :

« a) *La disparition, des crises avec la suppression de « l'agent incriminé » n'a de valeur du point de vue du*

« diagnostic de l'anaphylaxie, que si le sujet présentait
« une cuti-réaction positive à cet agent.

« b) *L'action des méthodes dites de désensibilisation*
« *non spécifique ou méthodes anti-choc* (telles que auto-
« hémothérapie, autosérothérapie, injections intravei-
« neuses d'hyposulfite de soude, injections intradermi-
« ques de peptone, etc....) ne permet pas de conclure à
« une sensibilisation du sujet. Ces méthodes agissent
« dans les phénomènes de choc, quels qu'ils soient, ana-
« phylactiques ou non.

« c) *Seules les méthodes de skeptophylaxie spécifique*
« (qui essayent de prévenir la crise due à l'antigène en
« soumettant le sujet préalablement à une dose infinité-
« simale de cet antigène), et *les méthodes de désensibili-*
« *sation spécifique* (qui font agir sur l'organisme d'une
« façon répétée l'antigène nocif) constituent, quand elles
« sont efficaces, un critère de la sensibilisation du su-
« jet ».

A ces remarques, nous en ajouterons une autre, que nous permettent nos propres observations. On pensera à la sensibilisation, lorsque la continuation de la thérapeutique à doses normales fait disparaître les accidents qu'avaient provoqués les premières administrations du médicament. Il s'agit là d'une modalité de désensibilisation spécifique particulière à l'antigène médicamenteux — substituant aux doses infinitésimales, homéopathiques, de la désensibilisation classique des doses normales.

Malgré que PASTEUR-VALLÉRY-RADOT admette que les méthodes de skeptophylaxie spécifique et de désensibi-

lisation spécifique constituent des critères de sensibilisation — et non pas de choc —, nous croyons que l'on ne peut pas être aussi affirmatif que cet auteur : lorsqu'un médicament produit un choc banal, on n'est jamais certain que ce choc se renouvellera aux administrations suivantes, fait que l'on pourra — mais à tort — interpréter comme une désensibilisation spécifique. Dans notre observation n° III, la malade avait fait un choc après une injection de salicylate de soude intraveineux ; celui-ci ne s'est reproduit qu'une seule fois, et les méthodes de laboratoire, destinées à mettre l'allergie en évidence, ont donné des résultats négatifs. On peut — devant un pareil cas — formuler deux hypothèses :

Où bien, il s'est agi d'un choc allergique, la malade s'étant désensibilisée ultérieurement par la continuation du traitement ; ce qui explique les résultats négatifs des méthodes de laboratoire exécutées alors que la malade ne présentait plus d'accidents.

Où bien, il s'est agi d'un choc hémoclasique, sans qu'il faille faire intervenir l'allergie.

Il faut bien avouer qu'il est impossible de choisir entre ces deux hypothèses, et il y aurait lieu, croyons-nous, d'étudier tout particulièrement de tels cas, afin de pouvoir donner une réponse précise.

b) *Critères particuliers à la sensibilisation.*

A notre avis, ils sont au nombre de deux :

1°) Lorsqu'il s'agit d'une *sensibilisation anaphylactique*, on doit s'efforcer de mettre en évidence un premier contact sensibilisateur, suivi d'un second contact déchaî-

nant. Mais il faut savoir ici se montrer extrêmement large : tout d'abord, en clinique, la spécificité de l'antigène est loin d'être aussi rigoureuse que celle observée lors de l'expérimentation chez l'animal. Cependant, on a montré (RICHET, ARTHUS) que « lorsqu'on sensibilise un animal à un certain antigène, il peut devenir hypersensible, non seulement à cet antigène, mais à beaucoup d'autres ». De même « en pathologie humaine, l'hypersensibilité peut être dès le début multiple, ou bien « l'hypersensibilité, d'abord unique à un antigène ou à « un cristalloïde, peut devenir, après quelques mois ou « quelques années, multiple. Enfin, désensibilisé, soit « spontanément, soit par la thérapeutique, à telle ou « telle substance, l'organisme humain se resensibilise « fréquemment à d'autres substances » (PASTEUR-VALLE-
RY-RADOT et V. HEIMANN). Nous trouvons, par exemple, plusieurs faits semblables dans les observations que nous rapportons plus loin. Ainsi, l'observation n° XXV concerne une malade dont l'antigène était représenté par l'arsenic, mais elle semble avoir été sensibilisée à l'acétylarsan par un traitement antérieur à l'acide arsénieux. De même, dans l'observation n° XXI, la malade, qui présentait une réaction cutanée d'hypersensibilisation au novarsénobenzol, avait été traitée quelque temps auparavant à l'acétylarsan. On peut même aller plus loin encore, et voir des malades dits *polyintolérants*, se sensibiliser *successivement* aux antigènes représentés par les différents agents de la chimiothérapie antisypilitique. C'est dans cet ordre d'idées que notre Maître, Monsieur le Docteur GARÉ, a publié une observation concernant une malade, sypilitique depuis 3 ans, et régulièrement

traitée par des injections intraveineuses de *novarséobenzol*. Une de ces injections fut suivie d'une crise nitritoïde, puis, plus tard, une nouvelle dose de médicament provoqua une réaction fébrile, accompagnée d'œdème de la face. La malade fut alors traitée par des injections de *sels de bismuth*. La 1^{re} fut immédiatement suivie d'une réaction œdémateuse de la face et d'une poussée urticaire. On entreprit, à ce moment, un *traitement mercuriel* (cyanure de mercure intraveineux), et la sixième injection de médicament provoqua un œdème intense de la face, accompagné d'une éruption d'urticaire. Il s'agit bien là d'un cas curieux de sensibilisation multiple polyvalente d'un même sujet à plusieurs médicaments anti-syphilitiques, et cette observation est un exemple très net de la complexité de ces états de sensibilisation médicamenteuse.

2°) Il est une autre preuve clinique de sensibilisation : c'est la reproduction des accidents de même type, ou non, chaque fois que l'on reprend le traitement, à condition qu'ils apparaissent pour des doses non toxiques. On sait, par exemple, qu'un sujet, qui a présenté une érythrodermie, refait des accidents du même type, à chaque tentative de reprise de la thérapeutique par le médicament en cause. Lorsque ces accidents se déclenchent au début d'une seconde série d'injections, la sensibilisation est cliniquement très vraisemblable, parce qu'alors l'intoxication n'est pas logiquement admissible. Par contre, il est des cas où cette érythrodermie ne réapparaît qu'à la fin de la deuxième série : il est impossible, cliniquement, de dire s'il y a, ou non, sensibilisation.

Ici encore, la clinique reste insuffisante, et il faut avoir recours aux méthodes de laboratoire.

B. — LES CRITÈRES DE LABORATOIRE.

PASTEUR VALLERY-RADOT en a fait une étude remarquable ; aussi nous permettrons-nous de lui faire les plus larges emprunts. Mais, comme on le verra par la suite, nous sommes d'un avis formellement opposé à celui de cet auteur, quand il adresse des critiques à la méthode dite de l'anaphylaxie passive chez l'animal.

Nous allons voir que ces critères d'ordre biologique sont nombreux, et nous étudierons successivement l'*éosinophilie sanguine*, la *crise hémoclasique*, l'*épreuve des précipitines*, la *cuti-réaction* et l'*intradermo-réaction*, enfin l'*épreuve de la sensibilisation passive*. Il n'entre pas dans le cadre de notre travail, de faire pour chacun de ces tests, une étude détaillée. Nous donnerons seulement de chacun d'eux un aperçu général, de façon à grouper dans ce chapitre, un ensemble homogène de tous les critères de laboratoire actuellement admis comme preuve d'hypersensibilité. Seul le dernier nommé, l'*épreuve de la sensibilisation passive*, fera l'objet d'un chapitre spécial, puisque nous voulons essayer de montrer que, dans les cas d'accidents médicamenteux du moins, cette méthode peut donner, contrairement à ce qui est encore classiquement admis, des résultats probants, à condition toutefois de suivre une technique spéciale et très rigoureuse. Elle sera le thème du chapitre suivant, où nous

l'étudierons dans ses moindres détails. Pour l'instant, qu'il nous suffise de donner ici un court aperçu de chaque test biologique pris en particulier.

1°) *L'éosinophilie sanguine* serait pour certains auteurs, un signe d'hypersensibilité, parce qu'on la rencontrerait constamment dans certains syndromes tels que l'urticaire, l'« eczéma », l'œdème de Quincke, l'asthme, la migraine, entre autres, que l'on a voulu placer parmi les affections correspondant à certaines hypersensibilités. Il nous semble impossible de souscrire à une telle opinion, et cela tout d'abord, parce qu'il n'est pas démontré actuellement que ces différentes affections soient toutes des « maladies par sensibilisation » ; ensuite l'éosinophilie n'est pas toujours observée chez de tels malades. Et quand bien même ce fait serait fréquent, rien ne peut, dans l'état actuel de nos connaissances, autoriser à dire que l'éosinophilie sanguine est la signature d'un état de sensibilisation ; tout au plus est-il permis de supposer que, dans certaines dermatoses, par exemple, de pathogénie encore inconnue, la présence d'éosinophiles en quantité anormale dans le sang traduit seulement un état humoral particulier de l'organisme. Et il est logique de conclure, avec PASTEUR VALLERY-RADOT, que *l'éosinophilie sanguine n'est pas un stigmaté d'anaphylaxie*, ni un signe de diathèse colloïdoclasique. « Elle ne saurait être considérée comme un signe de l'état de sensibilisation ».

2°) *La crise hémoclasique ou colloïdoclasique*, décrite par F. WIDAL et ses élèves, est un syndrome vasculo-sanguin latent, ou suivi de signes cliniques, provoqué par

l'introduction d'un antigène quelconque (protéique ou cristalloïdique) dans certains organismes, atteints « d'une véritable tare humorale pathologique, d'une sorte de diathèse, caractérisée par ce fait que l'équilibre des colloïdes plasmatiques est instable et rend ces sujets aptes à subir facilement la colloïdoclasie » (WIDAL, ABRAMI, J. LERMOYEZ). Cette crise hémoclasique « est la traduction humorale » de la rencontre antigène-anticorps, si bien qu'elle apparaît *immédiatement* après la pénétration de l'antigène dans l'organisme, et *précède* les phénomènes cliniques. Elle est caractérisée essentiellement par deux symptômes; la chute de la tension artérielle et la leucopénie, auxquels viennent s'adjoindre l'inversion de la formule leucocytaire, la baisse de l'index réfractométrique du sérum, l'hypercoagulabilité du sang, la raréfaction des hémotoblastes. L'élément principal, pour WIDAL, est la *leucopénie* qui, parfois, est aussi le seul symptôme de la crise, et qui ne peut être mis en évidence que par des examens répétés du sang. Les physiologistes admettent, au contraire, que l'hypotension, ou du moins la baisse de la tension artérielle, constitue le meilleur critère du choc. Cet état humoral bien individualisé par WIDAL, traduit ce que l'on désigne en clinique sous le terme peu précis de « choc ». Il faut entendre, par cette appellation, un « ensemble de manifestations remarquables par l'instantanéité de leur apparition, leur caractère brutal, avec prédominance des signes nerveux et vasomoteurs, la rapidité de leur disparition, avec guérison subite et complète » (LANGERON). Les manifestations de choc sont extrêmement nombreuses et, parmi leurs causes (physiques, chimiques, biologiques,

nerveuses) essentiellement variables comme on le voit, on trouve la sensibilisation. C'est à ce titre seulement que la crise hémoclasique fait partie des syndromes d'hypersensibilité ; et il est bien établi, actuellement, que ces phénomènes humoraux ne sont pas spécifiques ; ils ne constituent qu'un signe d'instabilité humorale, pouvant ainsi s'observer dans toutes les réactions dites de choc, quelle qu'en soit l'origine. Et, avec PASTEUR VALLEY-RADOT, nous pouvons conclure que « *la crise hémoclasique est un critère de choc* » en général, et non pas un critère particulier de choc par sensibilisation.

3°) *L'épreuve des précipitines* est basée sur le principe biologique suivant : si l'on met en présence *in vitro* le sérum d'un sujet sensibilisé à un certain antigène et une solution de cet antigène, il se produit une *floculation*, que l'on peut constater d'abord par le trouble qui apparaît du sein du mélange et, aussi, quelques heures plus tard par la formation d'un précipité. Cette recherche, quand elle est pratiquée avec des antigènes *protéiques*, « ne donne qu'exceptionnellement des résultats positifs ». Et la valeur de cette méthode devient encore plus discutable quand l'antigène en question est un *médicament*. Puisque ce dernier est une *substance chimique* déterminée pouvant posséder des fonctions acide, alcool ou phénol, il faut vérifier soigneusement que, à la dilution utilisée, l'antigène médicamenteux ne provoque pas de *floculation*, c'est-à-dire la nécessité de toujours faire des réactions témoins. Cette précaution paraît élémentaire, et il semblerait que l'on doive obtenir des expériences particulièrement nettes. Il est loin, cependant, d'en être

ainsi dans la réalité et, pour ne citer qu'un exemple, les controverses, auxquelles a donné lieu l'action des arsénobenzènes sur le sérum humain normal, ne sont pas closes actuellement.

En effet, d'une part, DANYSZ, étudiant le luargol, admet que son introduction dans l'organisme peut provoquer la formation d'un anticorps, d'un « antiluargol », qu'il met en évidence par l'épreuve des précipitines.

D'autre part, POMARET admet au contraire que la flocculation d'un sérum par les arsénobenzènes est un phénomène purement chimique, lié probablement à leur fonction phénol.

D'expériences en cours — mais dont le nombre est encore trop restreint pour nous permettre de conclure — nous retirons l'impression que la *concentration* de la solution d'arsénobenzène intervient certainement dans le phénomène, car il est possible d'obtenir un flocculat, en mélangeant des sérums *normaux* avec cette solution faite à un certain taux. Il y a peut-être là un moyen de déceler, dans des circonstances bien spéciales, la formation d'anticorps, une solution d'arséno, à un degré de dilution suffisant, ne paraissant flocculer qu'en présence de sérum pathologique.

En définitive, les uns admettent que la sensibilisation à un antigène donné provoque l'apparition d'anticorps dans le sérum et que la flocculation constatée est liée à la réaction antigène + anticorps ; dans ce cas, la réaction de flocculation serait la preuve d'un état de sensibilisation. D'autres auteurs, au contraire, avec PASTEUR-VALLERY-RADOT admettent que « l'épreuve des précipitines indique seulement les modifications d'ordre colloï-

dal qui s'effectuent *in vitro* quand le sérum est mis en présence de l'antigène. Elle n'est donc pas un critère de sensibilisation ».

4°) *La cuti-réaction (ou méthode de Schloss) et l'intradermo-réaction (ou méthode de Cooke)* permettent d'obtenir par la réaction du tégument à l'inoculation d'un antigène donné (protéine ou cristalloïde), une indication sur l'état de sensibilisation du sujet vis à vis de cet antigène. Mais il faut bien savoir que ces épreuves peuvent être négatives dans des cas d'hypersensibilité avérée et que ces réactions, si elles sont positives, ne permettent pas, à elles seules, d'affirmer « que les phénomènes cliniques observés sont certainement dûs à l'antigène réagissant ». Ces deux méthodes de recherche de la sensibilité d'un sujet, par exploration de la réaction cutanée à l'antigène, ont une valeur à peu près égale ; encore ne faut-il admettre comme positives que des réactions présentant les caractères précis bien établis par PASTEUR-VALLERY-RADOT et P. BLAMOUTIER (« il faut un placard ortié, d'au moins 5 ^m/_m de large, entouré ou non d'une zone érythémateuse »). Certains auteurs préfèrent la cuti-réaction, car ils objectent à l'intradermo-réaction une trop grande sensibilité, et aussi la possibilité de déclencher des phénomènes généraux graves. De tels faits ont été observés dans les intradermo-réactions à un antigène protéique. Mais si ce dernier est médicamenteux, et si les accidents, supposés de sensibilisation, ne sont pas très violents, ni d'allure eczémaïforme, l'intradermo-réaction ne présente plus les mêmes dangers, que si l'antigène est une albumine. C'est du moins l'opi-

nion que nous avons pu nous faire dans les différents cas d'accidents médicamenteux qu'il nous a été donné d'explorer biologiquement par les deux méthodes précédentes cuti- et intradermo-réactions. Il nous semble aussi que l'intradermo-réaction à un antigène médicamenteux soit d'une lecture plus facile que la cuti-réaction au même agent nocif.

5°) *La sensibilisation passive* est, de l'avis de tous les auteurs, le meilleur criterium biologique des états d'hypersensibilité. Nous ne donnerons ici qu'un aperçu général de ce fait ; car il fera l'objet du chapitre suivant de notre travail. Il suffit de signaler maintenant le principe de ce qu'on a appelé « l'anaphylaxie passive ». Il consiste essentiellement en ceci : *le sérum sanguin d'un sujet sensibilisé à un antigène donné a la propriété de sensibiliser à cet antigène un organisme neuf auquel il a été injecté*. Ce fait est exactement superposable à « l'immunité passive » conférée à un organisme par du sérum d'un animal immunisé activement, qui est la base de la sérothérapie.

Trois méthodes différentes relèvent de la sensibilisation passive :

- a) la sensibilisation passive transmise à l'animal. Nous renvoyons au chapitre III pour son étude ;
- b) la sensibilisation passive transmise à l'homme, ou méthode de PRAÜSNITZ et KUSTNER ;
- c) l'« anaphylaxie in vitro » de Richet.

Nous ne décrirons, ici, très schématiquement d'ailleurs, que la méthode dite de Prausnitz et Küstner. Ces

auteurs montrent, en 1921, qu'il est possible de « provoquer chez l'homme un état d'hypersensibilité *locale* par transfert du sérum de sensibilité ». Dans ce cas, on sensibilise passivement le tégument et on utilise « la peau d'un individu normal comme élément récepteur et indicateur ». Le schéma de l'épreuve est le suivant (KOENIGSFELD, PRAUSNITZ et KUSTNER) : *dans le derme* d'un sujet sain n'ayant pas été en contact avec l'antigène suspecté, on injecte un dixième de centicube de sérum prélevé au malade, en deux endroits différents. Au bout de 24 heures, on injecte *exactement au même point* un dixième de centicube d'antigène dans le derme, l'une des injections intradermiques de sérum servant de témoin. Si la réaction est positive, on voit apparaître une papule érythémateuse urticarienne au niveau de la zone d'inoculation.

PASTEUR-VALLERY-RADOT et ses collaborateurs estiment que « cette anaphylaxie passive locale se superpose à la cuti-réaction, en constitue un contrôle, et de ce fait peut avoir une grande utilité pratique ». Nous pensons cependant que l'on peut faire deux objections à cette méthode de PRAUSNITZ et KUSTNER : tout d'abord, il n'est pas toujours facile de trouver le sujet sain qui doit être employé pour l'épreuve ; et, d'autre part, le malade sensibilisé à étudier peut être atteint de certaines affections qui n'autorisent pas l'inoculation d'un de ses semblables avec son sérum (syphilis). C'est pour cela que nous croyons préférable de s'adresser à l'épreuve de la sensibilisation passive du cobaye.

Enfin, il nous faut signaler un fait découvert en 1907 par RICHET : le mélange, avec l'antigène, du sérum d'un sujet anaphylactisé est très toxique et, en l'injectant à

un sujet neuf, on provoque (surtout par voie veineuse) l'apparition d'accidents immédiats. C'est ce que RICHET a dénommé l'*anaphylaxie in vitro*. Il nous semble que cette méthode est difficilement utilisable. En effet, dans le schéma expérimental proposé par RICHET, il est impossible de différencier le choc protéique banal (lié au sérum lui-même agissant en tant que sérum) du choc anaphylactique — lié à la présence, dans le liquide injecté, du complexe antigène, anticorps soi-disant responsable de l'accident anaphylactique. L'emploi d'animaux témoins reste, d'autre part, sans valeur, car le choc protéique banal est un phénomène essentiellement capricieux, inconstant dans une même série expérimentale. Aussi, n'avons-nous jamais utilisé cette technique.

C. — CONCLUSIONS.

En somme, le diagnostic des états allergiques doit se baser sur une convergence de preuves, les unes cliniques, les autres tirées du laboratoire. Il nous paraît évident que les renseignements fournis par la clinique permettent uniquement de soupçonner la possibilité d'un état de sensibilisation. C'est au laboratoire qu'il appartient d'en apporter une preuve indiscutable, parce que réellement objective. Et, parmi les méthodes de laboratoire, *deux seulement*, comme l'a bien montré PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, ont une valeur absolue : ce sont, d'une part, les *cuti-réactions* et les *intradermo-réactions* et, d'autre part, les *méthodes de sensibilisation passive* (épreuve de PRAÜSNITZ et KUSTNER et épreuve du cobaye).

Il faut avouer, d'ailleurs, que bien des points restent encore, dans l'état actuel de nos connaissances, particulièrement obscurs : nous ne voyons pas pourquoi il est des cas où l'un des tests de laboratoire reste négatif alors que l'autre est positif. Ainsi, par exemple, dans l'une des observations que nous rapportons plus loin (obs. n° XI), une cuti-réaction à l'encens mâle était positive, alors que la méthode de sensibilisation passive du cobaye donnait des résultats négatifs. On explique habituellement cette divergence en admettant qu'il existe des hypersensibilités cutanées isolées, en dehors de toute sensibilisation humorale. A ce propos, il est intéressant de signaler l'opinion de GARNIER sur l'interprétation des résultats donnés par l'intradermo-réaction dans les cas d'érythrodermie arsénobenzolique. Cet auteur constate dans ces conditions que cette épreuve est toujours positive, même longtemps après la guérison des accidents cutanés. Mais, dans le cas qu'il envisage tout particulièrement, cet auteur considère l'intradermo-réaction comme la traduction de « l'intoxication » de l'organisme, et pour lui cette réaction cutanée locale n'est qu'une « érythrodermie en miniature », localisée au petit territoire de tégument où elle a été faite. Pour GARNIER, elle ne constitue pas l'expression cutanée d'une sensibilisation humorale, d'une « anaphylaxie arsénobenzolique », car il admet que l'érythrodermie est une intoxication chronique au médicament, laissant l'organisme intolérant vis-à-vis de la dose la plus minime de la substance toxique. La peau reste particulièrement sensible, le derme réagissant pour son propre compte, sans qu'il y ait intervention d'un facteur humoral. Cette opinion est inté-

ressante, mais reste discutable, car il est difficile de comprendre comment une substance, telle que l'arsénobenzol, injectée en plein torrent circulatoire, puisse donner des réactions cutanées généralisées, sans que le milieu humoral de l'organisme ne soit troublé. Nous croyons, pour notre part, qu'il s'agit là d'une hypothèse, qui est loin d'être satisfaisante.

Par contre, dans l'observation n° XXI se rapportant à un cas d'hypersensibilité au novarsénobenzol, se traduisant par des manifestations cutanées, la méthode de la sensibilisation passive nous donne des résultats particulièrement positifs; les animaux en expérience ayant présenté des chocs d'une intensité remarquable. Au contraire, la cuti-réaction est entièrement négative, et l'intradermo-réaction donne un résultat douteux, dont l'interprétation serait bien difficile, si l'on n'était pas éclairé par les renseignements que fournit l'épreuve de sensibilisation passive. Dans ce cas, il nous paraît impossible d'expliquer le caractère négatif de la cuti-réaction, par une dissociation entre les sensibilisations cutanées et humorales, puisque, justement la malade présente un état d'hypersensibilité à manifestations cliniques cutanées.

Nous ne comprenons pas non plus pourquoi l'on peut voir persister le caractère positif des réactions de laboratoire, alors que le malade se met à supporter parfaitement son contact avec l'antigène. C'est une constatation que nous avons faite chez un malade atteint de grippe bismuthique, et PASTEUR-VALLERY-RADOT a noté, lui aussi, que des cuti-réactions peuvent être positives alors même que le malade vient à tolérer l'antigène en

cause. Il y a là, entre les phénomènes de laboratoire et les faits cliniques, une dissociation certaine dont il reste évidemment à trouver l'explication (cf. obs. IX).

De même, lorsqu'on utilise la méthode dite de « l'anaphylaxie passive », il reste particulièrement curieux de voir que des animaux de même poids, de même sexe, traités par le même sérum et le même antigène, présentent des réactions essentiellement variables, à prédominance respiratoire pour les uns, nerveuse pour d'autres, abdominale pour d'autres enfin, l'autopsie de ces animaux montrant qu'il n'existe aucune lésion viscérale, grossière tout au moins, ayant pu jouer le rôle d'épine irritative.

CHAPITRE III

La méthode de la sensibilisation passive chez le cobaye,

Anaphylaxie passive, et sensibilisation passive.

Historique : sensibilisation protéique ; sensibilisation médicamenteuse.

Technique expérimentale : Nécessité d'utiliser la voie intracardiaque. — L'animal réactif ; le choc anaphylactique du cobaye. — Le liquide sensibilisant. — Le médicament antigène.

Les causes d'erreur.

§ 1. — INTRODUCTION.

L'état de sensibilisation, qu'il s'agisse d'une sensibilisation anaphylactique, ou d'une sensibilisation liée à une autre étiologie, peut être transmis passivement de l'organisme sensibilisé à un organisme neuf, en injectant à ce dernier un liquide humoral provenant de l'organisme sensibilisé, et contenant la substance, ou bien ayant la

propriété responsable de l'état d'hypersensibilité : c'est ce que l'on appelle *la méthode de l'anaphylaxie passive*.

Il s'agit, en réalité, d'un terme que l'on doit rejeter, à notre avis, parce que son emploi suppose, à priori, que seuls les états de sensibilisation d'étiologie anaphylactique peuvent être passivement transmis. Or, nous verrons que c'est là une donnée nullement établie, à l'heure actuelle. Nous préférons ainsi utiliser l'expression de « *sensibilisation passive* » qui a le grand avantage de ne rien préjuger de la nature étiologique de l'hypersensibilité : ce qui est transmissible passivement, c'est purement et simplement un état de sensibilisation, et cette méthode ne permet nullement de présumer de l'étiologie de ce dernier. *Nous croyons absolument essentiel d'insister d'emblée sur ce fait que la méthode dite de l'anaphylaxie passive est seulement une méthode de « sensibilisation » passive, et qu'elle n'a jamais permis d'affirmer que l'étiologie de cette sensibilisation est ou n'est pas anaphylactique.*

§ 2. — HISTORIQUE.

On a d'abord utilisé la méthode de l'anaphylaxie passive pour étudier *des cas de sensibilisation d'origine anaphylactique à des substances protéiques*, et l'on comprend alors pourquoi cette méthode a reçu la dénomination sous laquelle elle est connue habituellement. Il semble que c'est NICOLLE qui a montré le premier, en 1906, la possibilité de la transmission passive d'un état anaphylactique, et ce fut YAMAMOUCHI qui vérifia, en 1910, que cette méthode était utilisable avec du sérum

TABLEAU I

<i>Antigène</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Date</i>	ORGANISME SENSIBILISÉ ACTIVEMENT	ORGANISME SENSIBILISÉ PASSIVEMENT	VOIE DE L'INJECTION 1° SENSIBILISANTE	VOIE DE L'INJECTION 2° DECLANCHANTE
<i>Sérum de cheval :</i>	Nicolle.	1906	lapin	lapin	sous-cutanée	sous-cutanée
	Gay et Southardtt.	1907	cobaye	cobaye	?	subdurale
	Otto.	1907	cobaye	cobaye	?	?
	Weill-Hallé et Lemaire.	1907-1908	lapin	lapin	sous-cutanée	sous-cutanée
	Briot.	1910	lapin	lapin	veineuse	veineuse
	Yamanouchi.	1910	homme	homme	intrapéritonéale	veineuse
	Grysez et Bernard.	1912	homme	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale
	Achard et Flandin.	1912	homme	cobaye	intrapéritonéale	veineuse
<i>Actina-congestine :</i>	Répinow.	1922	lapin	cobaye	intrapéritonéale	subdurale
	Richet.	1907	chien	chien	?	carotidienne
<i>Liquide hydatique :</i>	Chauffard-Boidin-Laroche.	1909-1910	cobaye	cobaye	intrapéritonéale	subdurale
	Ghédini et Zamorani.	1910	homme	cobaye	intrapéritonéale	subdurale
	Weinberg et Cluca.	1913	homme	cobaye	intrapéritonéale	subdurale
	Parisot et Simonin.	1920	lapin	cobaye	sous-cutanée	veineuse
<i>Microbes :</i>	Briot et Dopter.	1910	homme	cobaye	intra-cardiaque	intra-cardiaque
<i>Méningocoque :</i>			cheval	cobaye	veineuse	veineuse
<i>Bacille pestoux :</i>	Briot et Dujardin-Baumetz.	1910	cheval	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale
<i>Ascaris :</i>	Ciculesco Mavromati.	1917	homme	cobaye	intrapéritonéale	veineuse
<i>Moules :</i>	Flandin et Tzanck.	1913	homme	cobaye	sous-cutanée	veineuse
<i>Lait :</i>	Hoobler.	1916	homme	cobaye	intrapéritonéale	veineuse
	Schultz et Larson.	1918	homme	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale
	Verdier.	1923	homme	cobaye	intrapéritonéale	subdurale

TABLEAU II

<i>Date</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Antigène</i>	<i>Animal réactif</i>	VOIE DE L'INJECTION 1 ^{re} SENSIBILISANTE	VOIE DE L'INJECTION 2 ^e DECLICHANTE	<i>Résultats</i>
1910	Brück.	iodoforme antipyrine	cobaye	sous-cutanée	sous-cutanée	+ ? + ?
1911	Cruveilhier.	antipyrine	cobaye	intrapéritonéale	sub-durale	+ ?
1913	Manoïloff.	bromure de sodium sulfate de quinine	cobaye, lapin	?	?	++
1914	Pagniez.	antipyrine	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale	0
1914	Achard et Flandin.	iodoforme quinine	cobaye	intrapéritonéale intrapéritonéale intrapéritonéale	intrapéritonéale intrapéritonéale friction sous-cutanée } veineuse	0 0 0 0
1917	Héran et Saint-Girons.	quinine		<i>Aucun détail de technique</i>		0
1920	Milian.	novarsenobenzol	cobaye	<i>Aucun détail de technique</i>		0
1920	Boutelier.	novarsenobenzol	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale	0
1921	Tzanck.	sulfarsenol	cobaye	intracardiaque	intracardiaque	+ (4 cas)
1922	Natali.	quinine	cobaye	<i>Aucun détail de technique</i>		0 (intradermo très+)
1923	Raynaud, Montpellier, Lacroix.	novarsenobenzol	cobaye	sous-cutanée	intrapéritonéale	+ (cuti +)
1925	Raynaud et Lacroix.	insuline	cobaye	sous-cutanée	intrapéritonéale	+ ?
1929	Garnier.	novarsenobenzol	cobaye	intrapéritonéale	intrapéritonéale	0
1930	Lehner et Rajka.	iodure de potassium	lapin	?	sous-cutanée	+

humain, alors que ses prédécesseurs avaient expérimenté avec du sérum animal.

L'épreuve a donné des résultats favorables avec des *antigènes protéiques* les plus divers. Voici d'ailleurs résumés dans un tableau la nature de l'antigène, les voies d'introduction, et les animaux réactifs utilisés par les différents auteurs qui ont eu recours à la méthode (cf. Tableau I, p. 49).

Devant les résultats positifs obtenus par cette méthode, en partant du sérum de sujets sensibilisés à des antigènes protéiques, il était tout naturel de songer à l'utiliser quand il s'est agi d'étudier *les états de sensibilisation médicamenteuse*. Le tableau suivant donne les résultats et les points essentiels de la technique suivie par les auteurs (cf. Tableau II, p. 50).

§ 3. — CAUSES DES ÉCHECS AVEC LES ANTIGÈNES MÉDICAMENTEUX.

Tels sont les résultats obtenus par les rares auteurs qui ont eu recours à la méthode. On voit de suite que la plupart se sont traduits par des échecs (9 échecs sur 21 cas, soit 43 %). Il convient d'en préciser la cause, et, a priori, il est possible de les expliquer par trois hypothèses :

1°) On peut faire intervenir *la nature de l'antigène*, et supposer que la méthode ne donne des résultats que lorsque ce dernier est de nature protéique ; c'est ce qui permettrait de comprendre pourquoi on obtient des résultats négatifs avec un antigène médicamenteux, cristalloïde habituellement.

2°) On peut aussi invoquer *l'étiologie de la sensibilisation*, les sensibilisations idiosyncrasiques donnant des résultats négatifs, les sensibilisations anaphylactiques donnant seules des résultats positifs."

3°) On peut enfin incriminer *des détails de technique* et tout particulièrement *la voie d'introduction* du liquide sensibilisant et de l'antigène.

Nous allons examiner successivement ces trois ordres de faits:

1°) L'expérience montre qu'il est extrêmement difficile d'obtenir, chez l'animal du moins, un état de sensibilisation anaphylactique à un antigène qui n'est pas un protéique. Jusqu'ici, la plupart des tentatives expérimentales ont, en effet, entièrement échoué. Cependant, la clinique montre que l'organisme humain est susceptible de se sensibiliser à des médicaments cristalloïdes ou colloïdaux, et, expérimentalement, certains auteurs ont pu anaphylactiser des cobayes à des substances médicamenteuses chimiquement définies : FLANDIN et TZAÑCK, en 1921, ont réussi à réaliser chez des cobayes, une sensibilisation active au *sulfarsénol*, en utilisant la *voie cardiaque* pour les inoculations préparantes et déchaînantes. SPASSITCH est arrivé à sensibiliser, par la voie digestive, des cobayes à l'*antipyrine*. Enfin, les faits que nous apportons dans notre thèse montrent qu'il est possible d'obtenir des résultats positifs avec divers antigènes médicamenteux. *On peut donc conclure que la méthode de la sensibilisation passive donne souvent des résultats positifs, quand l'antigène n'est pas de nature protéique,*

et qu'il existe réellement une anaphylaxie à un antigène non protéique.

Cependant, une restriction nous paraît nécessaire : en comparant, en effet, les résultats de cette méthode avec ceux que fournissent les intradermo-réactions et les cuti-réactions, nous constatons que dans trois cas sur vingt-et-un, ces dernières ont été positives, alors que l'épreuve de la sensibilisation passive a été négative, et ceci chez des sujets dont l'état d'hypersensibilité était, à priori, très vraisemblable. Inversement d'ailleurs, dans quatre cas sur vingt-et-un, la méthode de la sensibilisation passive a donné un résultat positif, alors que les réactions cutanées étaient négatives. C'est dire que, lorsqu'il s'agit d'antigène médicamenteux, cette méthode présente une sensibilité moindre que celle des intradermo-réactions et des cuti-réactions. *Le fait qu'il existe des divergences dans les résultats fournis par ces deux ordres d'épreuves nous oblige donc à les employer simultanément.*

2°) *La voie d'introduction joue certainement un rôle considérable. C'est à TZANCK que revient incontestablement le mérite d'avoir montré que, pour obtenir des résultats positifs, il est absolument nécessaire d'utiliser la voie intracardiaque, pour l'injection sensibilisante comme pour l'injection déchaînante.* Le pourcentage élevé de nos cas positifs est certainement dû à ce que nous avons suivi, sur ce point, la technique décrite par cet auteur. Il est intéressant de rapprocher ce point de technique de la constatation faite par FLANDIN et TZANCK, que, pour sensibiliser activement le cobaye au sulfarsénol, il est de même nécessaire d'utiliser la voie intracardiaque.

Cette obligation a d'ailleurs un intérêt général, en montrant que les sensibilisations médicamenteuses sont bien plus difficiles à réaliser que les autres.

3°) ZUNZ, dans son traité de pharmacodynamie générale, admet que la sensibilité par idiosyncrasie n'est pas transmissible passivement, car, pour lui, l'idiosyncrasie serait un phénomène purement cellulaire, alors que l'anaphylaxie serait un phénomène à la fois humoral et tissulaire. Ainsi, en tenant compte de cette conception, l'épreuve de la sensibilisation passive serait toujours négative quand il s'agit d'une sensibilisation par idiosyncrasie, et habituellement positive lorsqu'on a affaire à une sensibilisation par anaphylaxie. On conçoit tout l'intérêt de cette hypothèse, si elle se trouvait vérifiée, car, dans les cas d'hypersensibilité médicamenteuse, on aurait, par comparaison des méthodes de sensibilisation passive chez le cobaye d'une part, des cuti-réactions et intradermo-réactions d'autre part, un moyen objectif d'établir un diagnostic étiologique.

Quels renseignements nous fournissent nos observations sur ce point délicat ? On peut admettre l'intervention de l'idiosyncrasie, dans les cas suivants, où les accidents sont apparus dès la première mise en contact avec l'antigène, chez des sujets qui n'avaient jamais été placés en sa présence — dans la limite où l'on peut se fier à l'interrogatoire d'un malade souvent inintelligent.

Obs. III : toutes les épreuves sont négatives, et on peut admettre un choc par idiosyncrasie.

Obs. VII : où l'intradermo-réaction est positive, et la sensibilisation passive négative.

Obs. IX : où la sensibilisation passive est positive et l'intradermo-réaction négative.

Obs. X : où la sensibilisation passive est positive.

Obs. XI : avec cuti-réaction positive, et sensibilisation passive négative.

Obs. XIII : où toutes les épreuves sont négatives.

soit deux observations sur six, avec épreuve de la sensibilisation passive positive, et deux observations sur six, dans lesquelles les cuti- ou intradermo-réactions sont positives.

Ces résultats plaident, à première vue, en faveur de la possibilité d'une transmission humorale de la sensibilisation ; mais ils montrent aussi, qu'en règle générale, cette transmission paraît très pénible (4 échecs sur 6 cas), et on peut admettre que la transmission humorale de l'allergie idiosyncrasique, si elle est possible, est en général exceptionnelle.

§ 6. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE.

Ces données générales connues, il nous est maintenant possible de préciser la technique que nous avons suivie pour l'épreuve de la sensibilisation passive du cobaye.

Le schéma de l'expérience est le suivant

Dans un premier temps, on injecte par voie intracardiaque, à un cobaye, le liquide sensibilisant. Ce temps correspond à la transmission passive de l'état de sensibilisation à un organisme réactif. (Injection première sensibilisante).

On attend vingt minutes.

Dans un deuxième temps, on essaie de mettre en évidence, chez le cobaye ainsi préparé, cet état de sensibilisation passivement transmis, en éprouvant l'animal avec une *injection seconde déclenchante* utilisant l'antigène incriminé, à une dilution très faible, et qui, inoculée à un animal neuf, est parfaitement tolérée par lui. Si cette injection déchainante provoque un choc, on admet que ce dernier est lié à la transmission passive d'un état de sensibilisation.

Il convient d'insister sur certains points particuliers que nous allons étudier successivement. Ils se rapportent à *l'animal réactif*, au *liquide sensibilisant*, à *l'antigène* et, enfin, à *la voie d'introduction*.

1°) *L'animal réactif.*

a) *Tout d'abord, pourquoi utiliser le cobaye ?* La raison en est simple ; cet animal présente, en effet, un choc de sensibilisation dont les aspects cliniques et anatomiques sont particulièrement typiques. Autrement dit, l'emploi du cobaye permet de baser le diagnostic de choc sur une série de signes dont l'ensemble peut être considéré comme pathognomonique, et constitue le syndrome désigné par BESREDKA sous le nom de « choc anaphylactique ».

Comme on ne trouve, dans les différents traités, que des renseignements assez épars sur les manifestations cliniques de ce choc anaphylactique du cobaye, nous allons en décrire brièvement les divers aspects.

D'une façon générale, les symptômes qui traduisent le choc sont les suivants, et réalisent de véritables *formes cliniques*, dont certaines présentent une analogie sai-

·sissante avec des maladies attribuées chez l'homme à un état de sensibilisation. Il existe, en effet, chez le cobaye, des *chocs à forme dyspnéique*, avec ralentissement des mouvements respiratoires, simulant entièrement la crise d'asthme observée en pathologie humaine. Il existe aussi des *chocs à forme nerveuse*, l'animal ayant soit des mouvements de manège, avec circumduction à droite ou à gauche, soit des crises épileptiformes, avec leurs stades tonique puis clonique, soit des secousses généralisées, des soubresauts violents, l'animal sautant sur la table d'expérience, comme si elle lui brûlait les pattes. Dans d'autres cas, il est possible d'observer un choc revêtant *l'aspect d'un collapsus* : le cobaye, légèrement dyspnéique, tombe sur le côté, se renverse, présente quelques mouvements dans les pattes, puis il meurt, ou bien se rétablit.

Enfin, se mêlant ordinairement à différents symptômes, il en existe d'autres, dont l'importance est toute spéciale : ce sont *des crises de hérississement des poils*, plus particulièrement au niveau de la tête ; le *prurit*, qui est, en général, un prurit nasal ; c'est enfin *l'éternuement*. La miction et la défécation ne sont pas rares. Mais de plus, deux faits sont caractéristiques du choc anaphylactique du cobaye. C'est d'abord *le moment d'apparition* des symptômes : ces derniers ne surviennent pas *immédiatement* après l'injection déchaînante, mais au moins deux ou trois minutes après, et parfois même plus longtemps. L'autre point à noter, qui est aussi très typique, est la façon dont *évoluent* ces manifestations : elles peuvent en effet durer quelques instants, revêtant un aspect brutal, et se terminer rapidement par

la mort ; mais l'évolution véritablement spécifique de la crise anaphylactique du cobaye est constituée de *vagues successives*, l'animal présentant des périodes d'amélioration, et des périodes d'aggravation, dont les intervalles sont très souvent occupés par le hérissément, qui constitue un signe habituellement permanent.

A côté de ces critères cliniques du choc anaphylactique (chez le cobaye), il existe des *critères anatomiques*. Lorsque la mort survient rapidement, ou au milieu de phénomènes nerveux, l'*autopsie* de l'animal est ordinairement négative. Quand, au contraire, l'évolution s'est faite lentement vers la mort, on constate, suivant les cas, *deux types de lésions*, qui d'ailleurs peuvent coïncider. Ou bien on trouve des *lésions pulmonaires* : le poumon, à l'ouverture de la cage thoracique, est gonflé et rigide, comme s'il s'agissait d'un emphysème suraigu ; exceptionnellement, il laisse s'échapper, à la coupe, un peu de sérosité. D'autres fois, il existe *des lésions de la cavité abdominale*, qui peuvent revêtir trois aspects différents : soit une dilatation intense des gros vaisseaux contenus dans les feuillets péritonéaux, soit un piqueté hémorragique sous-péritonéal, diffus sur l'intestin grêle et l'estomac, en plaques au niveau du gros intestin ; soit une exsudation sanglante, très rarement rencontrée, et que nous n'avons pas vu signalée par les auteurs. Nous avons tout d'abord cru qu'elle pouvait s'expliquer par une piqûre malencontreuse du foie ou des gros vaisseaux mésentériques, mais nous avons eu l'occasion de la noter dans des conditions qui permettent d'exclure entièrement cette cause d'erreur.

b) En second lieu, il est préférable de prendre des cobayes de *taille moyenne* (300 gr.), car, très souvent, le cœur des gros cobayes est difficilement repérable ; de plus, il vaut mieux utiliser des animaux *non gravides*, ou du moins à gravidité peu avancée, parce que certains auteurs admettent (LUMIÈRE et CHEVROTIER) que les cobayes gravides font des chocs plus difficilement que les autres. Nous devons cependant faire remarquer que nous avons obtenu des résultats très nettement positifs avec des femelles pleines ; et cette précaution ne nous paraît pas absolument indispensable, encore qu'il soit préférable de la prendre, quand cela est possible.

2°) Le *liquide sensibilisant* est celui dont l'injection à l'animal réactif doit lui transmettre l'état de sensibilisation. Dans nos expériences, il s'est agi soit de sérum, soit de liquides de phlyctènes.

Ce liquide ne doit pas contenir en suspension de particules volumineuses, dont l'injection dans le torrent circulatoire provoquerait des embolies, ces dernières se traduisant par des manifestations très souvent analogues à celles du choc anaphylactique. D'où la nécessité de centrifuger tout liquide trouble, et de se débarrasser entièrement des hématies.

Le liquide sensibilisateur ne doit pas présenter d'*hémolyse*, car nous avons remarqué que les liquides hémolysés paraissent extrêmement toxiques pour le cobaye. Il ne doit pas être *putréfié*. Enfin, un point particulier à signaler est la *dose* qu'il faut utiliser. Nous avons pu constater qu'un cobaye, qu'il soit volumineux ou de *taille moyenne*, est également bien sensibilisé avec une

dose de 1 cc. de liquide sensibilisant, qu'avec 2 cc. ; la première (de 1 cc.) nous a paru préférable, car elle met plus sûrement à l'abri des chocs primitifs. Avec des cobayes de petite taille (100/150 gr.), la dose de 0,50 cc. est largement suffisante pour obtenir la sensibilisation.

3°) *L'antigène*. Le fait essentiel est qu'il doit être *extrêmement dilué* ; cette condition est nécessaire pour permettre d'affirmer que les accidents observés après l'injection déclenchante (celle qui utilise la dilution d'antigène) ne sont pas liés à la toxicité directe de cet antigène, mais à ce fait que l'animal a été sensibilisé à ce dernier par l'injection préparante du liquide sensibilisant. Par suite, il est absolument nécessaire d'étudier, *sur des cobayes témoins*, quelle est la dilution qui est toujours supportée par un animal neuf.

Dans nos expériences, les solutions d'antigène utilisées étaient préparées aux taux suivants :

0 gr. 15 de novarsénobenzol Billon dans 30 cc. de sérum artificiel (soit 0,50 %).

1 cc. d'acétylarsan (pour adultes) dans 30 cc. de sérum artificiel.

1 cc. d'arsylène dans 20 cc. de sérum artificiel.

0 gr. 01 de cyanure de mercure dans 10 cc. de sérum artificiel (soit 1 0/00).

1 cc. de tartro-Bi Roche dans 30 cc. de sérum artificiel.

0 gr. 005 d'iodure de potassium dans 10 cc. de sérum artificiel (soit 0,05 %).

0 gr. 04 de salicylate de soude dans 100 cc. de sérum artificiel.

0 gr. 25 de chloral dans 5 cc. de sirop.

1 gr. de stovarsol dans 60 cc. de sérum artificiel.

Suivant la taille de l'animal mis en expérience, nous avons injecté des doses variant de 0,25 à 0,50 cc. de ces différentes dilutions.

D'autres précautions ont aussi une importance primordiale :

Il faut diluer l'antigène dans du *sérum artificiel*, car, si on utilise l'eau distillée comme solvant, l'introduction du liquide antigène dans le cœur du cobaye peut provoquer une hémolyse brutale, donnant lieu ordinairement à des phénomènes dyspnéiques.

La solution de médicament antigène *doit être préparée extemporanément*, au moment même de son utilisation ; cette précaution est absolument indispensable, quand on emploie des arsénobenzènes, à cause de leur oxydation très rapide qui les rend extrêmement toxiques.

La solution obtenue doit être parfaitement limpide, par conséquent la méthode n'est pas applicable quand l'antigène est insoluble dans l'eau.

4°) *La voie d'introduction* : nous avons déjà insisté sur ce fait, que l'injection sensibilisante, et l'injection déclenchante doivent être pratiquées PAR VOIE INTRACARDIAQUE, lorsque du moins il s'agit d'un antigène médicamenteux. TZANCK a démontré ce fait ; nous ne pouvons que le confirmer sans restriction.

5°) *Pourquoi faut-il attendre vingt minutes entre les deux injections ?* L'expérience a montré qu'il est nécessaire de laisser écouler un certain temps entre l'injection sensibilisante et l'injection déchaînante. Tout d'abord,

il semble que la sensibilisation de l'animal ne soit pas un phénomène absolument immédiat. Mais surtout, l'injection sensibilisante, utilisant une substance protéique, peut provoquer chez le cobaye un choc, qui n'est pas dû à la sensibilisation, mais bien *un choc protéique banal*, lié à ce que l'on peut appeler la *toxicité directe du liquide organique*; cette dernière résultant soit du caractère colloïdal du liquide injecté, soit d'une fonction chimique indéterminée. Ce choc protéique banal est entièrement semblable au choc de sensibilisation, et, comme lui, se déclenche précocement vers la deuxième ou troisième minute. En attendant vingt minutes, on est absolument certain d'avoir laissé écouler un temps suffisant pour se mettre à l'abri de ce choc primitif. On conçoit, en effet, que si on pratiquait trop précocement l'injection déclenchante, on pourrait confondre le choc lié à la transmission passive de l'état de sensibilisation, avec celui dû à la toxicité du liquide sensibilisant. On attribuerait ainsi à la sensibilisation ce qui reviendrait en réalité à un choc banal, car, nous insistons la symptomatologie et les lésions anatomiques du choc par sensibilisation sont entièrement identiques à celles du choc protéique banal. De plus, GOUVEIA a montré que l'introduction d'air dans le cœur du cobaye provoque des phénomènes nerveux (mouvements de manège ou convulsions) tout à fait semblables à ceux qui sont symptomatiques du choc, mais qui n'apparaissent jamais au delà de dix minutes après l'injection.

§ 5. — CAUSES D'ERREUR.

Si le choc présente chez le cobaye une symptomatologie typique, celle-ci cependant n'est pas absolument pathognomonique, et, de ce fait, il résulte des causes d'erreur, que nous allons maintenant étudier.

A) Certaines sont dues à ce que le liquide sensibilisant, étant de nature protéique, peut provoquer un choc. Il est bien entendu que ce choc est un phénomène banal; c'est un choc protéique, sans aucun rapport avec la démonstration d'un état de sensibilisation, et qui représente une véritable gêne dans l'emploi de la méthode.

Nous avons pu constater que, chez les animaux ayant subi sans aucun phénomène clinique apparent l'injection préparante de liquide sensibilisant, on trouve des lésions anatomiques intestinales qui caractérisent le choc en général. De ce fait, constater chez un animal qui a succombé après les deux injections successives (injection sensibilisante et injection déchainante), les lésions anatomiques du choc, ne permet pas d'affirmer que ces lésions sont dues au choc lié à la sensibilisation passive. Elles peuvent, en effet, correspondre à un choc à *minima* provoqué par l'injection première préparante, et à symptomatologie purement anatomique. Par conséquent, on est privé du critère anatomique du choc, et on doit se baser exclusivement sur des critères cliniques.

L'apparition de ce choc primitif, dès qu'il est un peu prolongé, rend le cobaye inutilisable pour l'injection déclenchante de l'antigène, car, si on pratique cette inoculation chez l'animal présentant ce choc, il est impossible

de savoir si les phénomènes observés après cette injection déchaînant sont dus à la continuation du choc lié à la première injection, ou bien représentent la manifestation d'un choc en rapport avec la sensibilisation de l'animal à l'antigène injecté.

B) Or, les symptômes cliniques n'ont pas tous une égale valeur. Dans les conditions où nous nous sommes placés, on peut considérer comme véritablement pathognomonique :

- 1°) *Le hérissément du poil ;*
- 2°) *L'éternuement*, mais il ne faut pas oublier que *la piqûre du poumon* peut également provoquer un éternuement, qui s'accompagne alors de rejet d'un peu de sang par le nez, ce que l'on ne constate jamais avec l'éternuement symptomatique du choc ;
- 3°) *Le prurit ;*
- 4°) Le fait que les accidents apparaissent *deux ou trois minutes* après l'injection déclenchante ;
- 5°) Le fait qu'ils évoluent *par poussées successives*.

On peut, en effet, se laisser tromper par *plusieurs causes d'erreurs* :

La piqûre du poumon qui est un phénomène banal et absolument latent. Mais si, croyant pousser l'injection dans le cœur, on le fait par erreur dans le poumon, on constate habituellement de l'éternuement et une expectoration sanglante. Ce fait est très exceptionnel, et nous ne l'avons constaté qu'une seule fois au cours de nos expériences.

L'embolie, liée soit à l'emploi d'une solution d'antigène contenant en suspension des particules solides, soit à l'injection d'air. En effet, GOUVEIA a récemment attiré l'attention sur les phénomènes provoqués, chez le cobaye, par l'*injection intracardiaque d'air*. Cet auteur, par une série d'expériences, a montré que l'introduction d'air dans la circulation d'un cobaye, par la voie cardiaque, (à des doses croissantes jusqu'à 1 cc. par injection) détermine l'explosion d'accidents rappelant de très près les phénomènes nerveux observés dans le choc anaphylactique de cet animal. Dès l'injection d'air pratiquée, le cobaye en expérience présente presque immédiatement des mouvements de manège, de circumduction à droite ou à gauche, qui peuvent disparaître, ou bien parfois se terminer par la mort. Dans *tous les cas* où l'animal a reçu une injection d'air, même très minime, l'auteur a constaté l'apparition de ces phénomènes, soit immédiatement, soit quelque temps après l'injection, *mais toujours dans les dix premières minutes qui suivent l'inoculation*. Les faits expérimentaux rapportés par GOUVEIA ont une importance pratique considérable : il est nécessaire de veiller, avant d'inoculer un cobaye par voie intracardiaque, à ce que la seringue ne contienne pas trace d'air. Il s'agit là d'une simple précaution, qu'il faut prendre systématiquement. C'est un geste qui doit être automatique chez l'expérimentateur, moyennant quoi il évite de provoquer, chez l'animal en expérience, des accidents qui ne peuvent être différenciés des manifestations anaphylactiques proprement dites. Cette cause d'erreur, qui peut être fréquente, est aussi facilement évitable, quand on la connaît, par un détail

très simple de technique. En définitive, *toute* injection intracardiaque chez le cobaye doit être faite avec le plus grand soin, surtout quand il s'agit de l'injection seconde, déchaînant le choc. Il faut veiller, chaque fois, à ce que la seringue contenant le liquide à inoculer *soit bien, purgée de la moindre bulle d'air*, avant de procéder à l'injection. Quant aux embolies d'autre nature, elles provoquent très souvent des mouvements de manège ou des convulsions. Souvent aussi, on note une crise dyspnéique, mais, dans tous les cas, ces phénomènes sont habituellement immédiats, et se présentent sous la forme d'une manifestation paroxystique, qui va en diminuant progressivement d'intensité, ou qui se termine par la mort. Mais on ne retrouve pas l'évolution par poussées successives, caractéristiques du choc anaphylactique.

L'hémothorax : L'hémothorax nous a semblé être habituellement entièrement latent ; il est possible que, dans certains cas, il se traduise par un peu de dyspnée, mais le fait est loin d'être sûr. Par contre, l'*injection intrapleurale* du liquide antigénique peut provoquer une épilepsie pleurale, qui simule celle du choc, car elle peut évoluer par poussées successives, mais elle ne s'accompagne pas des signes cardinaux (hérissément, éternuement, prurit) caractéristiques de la crise anaphylactique du cobaye. Mais surtout, elle est facilement évitable, si l'on a soin de vérifier par un mouvement d'aspiration au début, et à la fin de l'injection, que l'on est bien dans le cœur.

L'hémopéricarde a une symptomatologie nullement précisée. Dans les cas où nous l'avons constaté, il nous a semblé qu'il était presque toujours latent. Dans d'au-

tres cas il s'est traduit par la mort du cobaye soit brutale, soit à marche très rapidement progressive (moins d'une minute), et revêtant l'aspect du collapsus (dyspnée, chute sur le côté et mort). Ici encore manquent des signes cardinaux du choc anaphylactique : prurit, hérissément, éternuement, évolution par poussées successives.

En résumé, l'épreuve de la sensibilisation passive du cobaye est sujette, comme toute expérimentation chez l'animal, à de multiples causes d'erreur. Si l'on a soin de s'entourer de toutes les précautions nécessaires, tant pour la préparation de l'expérience (liquide sensibilisant et dilution d'antigène), que dans son exécution, on est en droit de tirer des résultats obtenus des conclusions formelles.

En fait, *deux éventualités* peuvent être envisagées :

a) Ou bien, on se trouve en présence d'un choc absolument typique, parce que l'animal a eu des réactions caractéristiques du choc, et que ne peuvent réaliser en aucun cas les différentes causes d'erreur signalées plus haut. Ces éléments pathognomoniques de la crise anaphylactique chez le cobaye sont constitués, nous le répétons à dessein, par le hérissément du poil, l'éternuement, le prurit, les crises dyspnéiques ou convulsives, apparaissant deux ou trois minutes seulement après l'injection déclenchante, évoluant par vagues successives, avec des phases d'amélioration et d'aggravation. Dans ce cas, on peut affirmer qu'il s'agit d'un choc qui, étant donné les conditions dans lesquelles on s'est placé, est la traduction d'un état de sensibilisation à un antigène.

La mort de l'animal n'est pas un signe nécessaire pour affirmer le choc.

b) Ou bien, le cobaye a présenté des symptômes que peuvent provoquer les diverses causes d'erreur signalées précédemment : crise dyspnéique unique, même lorsqu'elle est prolongée ; crise convulsive unique ; mouvements de manège, collapsus rapide. Dans ce cas, les conditions de l'expérience permettront de savoir s'il faut attribuer ces manifestations à une erreur de technique, ou bien à un choc de sensibilisation.

En somme, la méthode de la sensibilisation passive reste excellente, comportant des causes d'erreur comme toutes les épreuves biologiques. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'employer d'une part plusieurs animaux réactifs (trois au minimum), et, d'autre part, de comparer les résultats ainsi obtenus avec ceux que fournissent les autres méthodes.

CHAPITRE IV

Observations.

Dans les pages qui vont suivre, nous avons consigné trente-et-une observations concernant divers accidents médicamenteux que nous avons pu étudier au point de vue biologique.

Dans chacune d'elles, nous donnons la description des accidents observés et leurs caractères particuliers (date d'apparition et mode d'évolution) en rapport avec le médicament incriminé.

Le taux des solutions antigènes (dilution de médicaments dans le sérum physiologique) a été préalablement établi d'une façon définitive chez des cobayes témoins, ce qui nous permet d'éviter la répétition de cet « essai » de l'antigène, à chaque expérience. Nous avons d'ailleurs donné au chapitre précédent la liste des différentes dilutions que nous avons employées, avec leur taux respectif. Enfin, nous avons groupé à la fin du chapitre, en un tableau synthétique, les résultats biologiques obtenus dans nos trente-et-un cas.

OBSERVATION N° I

(publiée par MM. GATÉ, BERNHEIM, THIERS, et P. CUILLERET).

Rhumatisme articulaire aigu malin ; atteinte cardiaque ; traitement au salicylate de soude en ingestion ; éruption due au médicament.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : négative (faite au cours de l'éruption).

Mar... Louis, âgé de 41 ans, est admis, le 3 janvier 1931, à l'Hôtel-Dieu (salle Caillemer), dans le service du Dr BERNHEIM, pour des troubles dyspnéiques apparus au déclin d'une crise de rhumatisme articulaire aigu.

Il y a un mois, le malade a présenté de violentes douleurs dans les poignets et dans les coudes, ayant débuté assez brusquement, s'accompagnant d'enflure et de fièvre (depuis le début, la température se maintient autour de 38). Tous ces phénomènes s'amendent vite sous l'influence du salicylate de soude. Cependant, trois semaines après le début, alors que le malade semble guéri, la température s'élève à nouveau, en même temps que s'installe une oppression assez vive ; on constate, à ce moment, l'existence de phénomènes pleuraux, et on conseille au malade de se faire admettre à l'hôpital.

A l'entrée, on constate l'existence de submatité aux deux bases pulmonaires avec quelques râles de bronchite, un souffle systolique de la pointe avec légère propagation axillaire, une tachycardie à 100, malgré une température à 37,6 ce jour ; les urines sont normales.

Le malade est immédiatement traité au salicylate de soude ; d'abord 8 gr. par jour, per os, pendant 6 jours ; puis, en face de la résistance de l'infection, on augmente les doses à 12 gr. et à 15 gr. par jour ; malgré ces doses élevées de médicament,

la température reste oscillante entre 38,5 et 40 ; un frottement péricardique apparaît à la pointe, puis s'accroît ; on constate bientôt l'existence d'un gros frottement à la base du cœur.

Le 20 janvier, on note la présence d'albumine dans les urines, et le 24, le malade fait une crise d'œdème aigu du poumon, qui cède à la saignée et à l'ouabaine intraveineuse. C'est à ce moment que le malade est emmené par sa famille ; il meurt chez lui le lendemain.

Au cours du traitement salicylé, on note l'apparition d'une éruption cutanée qui a les caractères suivants : elle siège au visage, sur le cou, les avant-bras, les mains, les membres inférieurs ; on trouve aussi quelques éléments sur l'abdomen et dans le dos. Ces éléments sont érythémato-bulleux, constitués par une bulle du volume d'un gros pois, entourée auréole rouge vif ; ces bulles contiennent un liquide séro-hémorragique. L'éruption est légèrement prurigineuse. Apparue alors que le salicylate était donné à la dose de 8 gr. par jour, elle n'a fait que s'accroître par la suite tandis que les phénomènes rhumatismaux imposaient une médication salicylée plus intense (12 et 15 gr. de médicament par jour).

Epreuve de la sensibilisation passive du cobaye :

Un premier cobaye (témoin) reçoit dans le cœur une injection de 1 cc. d'une solution de salicylate de soude (au taux de 0,4 mmg. par centi-cube) dans du sérum artificiel ; l'animal la tolère parfaitement.

Deux autres cobayes sont alors inoculés par voie intracardiaque avec du sérum sanguin du malade, recevant ainsi, l'un 0,50 cc. de ce sérum, l'autre, 1 cc. Ces animaux supportent cette injection première sans aucune réaction.

Vingt minutes après, ils sont respectivement « éprouvés » par une inoculation seconde intracardiaque de 0,50 cc. de la solution antigène. A la suite de cette injection déclenchante, ces deux cobayes n'ont présenté aucune manifestation anormale. *L'épreuve est négative.*

OBSERVATION N° II

(publiée par MM. J. NICOLAS, F. LEBEUF et J. ROUSSET,
et par MM. H. THIERS et J. ROUSSET).

Arthrites gonococciques ; éruption polymorphe et localisée due à l'ingestion de salicylate de soude.

Epreuves biologiques :

Intradermo-réaction : négative (au moment de l'éruption).

Sensibilisation passive du cobaye : positive (après guérison de l'éruption).

M... Marcel, 31 ans, plâtrier, entre le 7 juin 1930, à la Clinique dermatologique de l'Antiquaille (Professeur NICOLAS), pour un rhumatisme blennorragique.

Il a eu une première blennorragie, il y a 7 ans, qui a bien guéri ; il a souffert, en outre, d'une crise de rhumatisme articulaire aigu il y a deux ans.

Ce malade contracte une nouvelle gonorrhée, il y a quelques semaines ; huit jours après le début de l'écoulement, survient un rhumatisme qui se localise aux deux poignets et à l'articulation tibio-tarsienne droite.

Le malade entre à l'hôpital.

Il présente à ce moment :

— Un écoulement urétral dans lequel on trouve des gonocoques en abondance ;

— du rhumatisme atteignant les deux articulations radio-carpiennes et la tibio-tarsienne droite ; elles sont très douloureuses, rouges et chaudes ; les mouvements sont absolument impossibles.

Le reste de l'examen est négatif.

Dès son entrée, on donne au malade du salicylate de soude en ingestion (huit grammes par jour dans un litre de tisane de feuilles de frêne et de reine des prés contenant 17 grammes

de bicarbonate de soude) ; on lui fait, de plus, des enveloppements au salicylate de méthyle.

Au bout de 8 jours, on note l'apparition d'une éruption localisée et polymorphe : elle siège sur le thorax, le dos, l'abdomen et les pieds. Elle est formée d'éléments variés, papuleux, papulo-vésiculeux et même bulleux. Ils sont particulièrement nombreux sur l'abdomen et le dos ; cette éruption est légèrement prurigineuse.

Epreuves biologiques :

1) *Intradermo-réactions* (pratiquées au cours de l'éruption) :

Avec un infusé de feuilles de frêne : négative.

Avec un infusé de reine des prés : négative ;

Avec une solution de salicylate de soude à 16 pour mille : négative.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* : (pratiquée après la guérison du malade.

Sept cobayes ont été utilisés de la façon suivante :

1) *Trois animaux* sont préparés par injection intracardiaque de sérum sanguin du malade (le sang a été prélevé cinq heures auparavant, le malade étant à jeun, et a été conservé à l'étuve à 37 degrés) à des doses variant de 1 cc. à 1,20 cc. suivant le poids de l'animal.

Le premier cobaye meurt immédiatement dans une crise convulsive ; l'autopsie montre l'existence d'un hémopéricarde et d'un hémothorax.

Le second et le troisième cobayes, 3 minutes après l'inoculation, présentent des phénomènes de choc, avec : hérissément du poil, et convulsions mortelles. A l'autopsie, on trouve, chez l'un, de la congestion intense du tube digestif ; chez l'autre, des poumons rigides avec un infarctus, sans œdème.

Cette première expérience montre que le sérum du malade est immédiatement toxique pour le cobaye.

2) Le sérum du malade étant toxique, on diminue les doses.

Quatre autres cobayes sont inoculés par voie intracardia-

que, avec des doses variant de 0,50 cc. à 1,50 cc. (suivant leur poids) de sérum du malade. Tous les animaux en expérience supportent parfaitement cette première injection, sauf un qui a un éternuement unique.

On pratique ensuite l'inoculation déchainante, toujours par voie intracardiaque, de ces 4 cobayes ainsi préparés. On utilise à cet effet une solution de salicylate de soude (dans l'eau) au taux de quatre centigrammes de médicament antigène pour 100 cc. d'eau (c'est-à-dire 0,4 mmg. pour 1 cc.). Un *cobaye témoin* qui a reçu dans le cœur une injection unique de 1 cc. de cette solution, n'a présenté aucune manifestation d'intolérance.

Le premier cobaye reçoit l'injection déclenchante intracardiaque (1 cc. de la solution de salicylate précédente) 20 minutes après l'injection sensibilisante de sérum du malade ; il présente, 3 minutes après, un choc typique : dyspnée permanente, et trois crises successives de deux minutes avec chaque fois défécation, hérissément du poil, prurit nasal, chute sur le côté droit, et un véritable spasme de torsion paraissant l'équivalent d'une grande crise tonique ; puis l'animal se rétablit complètement.

Les trois autres cobayes reçoivent, une heure après, la première injection sensibilisante, respectivement 1 cc. de la solution antigène dans le cœur.

Deux d'entre eux ont, quelques instants après, un éternuement et du hérissément du poil. Quant au troisième, il présente un choc indiscutable au bout de 3 minutes, avec miction, chute sur le côté droit, 3 crises convulsives suivies, après une période d'amélioration, d'une crise d'opisthotonos ; puis il guérit.

De ces sept expériences, trois sont à rejeter (1 cobaye mort de lésions traumatiques, 2 autres morts, après la première injection, à cause de la toxicité du sérum) ; deux autres expériences ne sont pas assez démonstratives car les troubles observés sont trop légers, quoique bien caractéristiques du choc anaphylactique (hérissément du poil et éternuement). En som-

me, deux expériences (sur sept) ont été positives et concluantes.

OBSERVATION N° III

(due à l'obligeance de M. le D^r BÉRIEL).

Polynévrite infectieuse traitée par le salicylate de soude intraveineux. Accidents de choc consécutifs aux premières injections. Tolérance parfaite du médicament dans la suite.

Epreuves biologiques :

Cuti et intradermo-réactions : négatives.

Epreuve de sensibilisation passive du cobaye : négative.

Si... Louise, âgée de 38 ans, est traitée dans le Service de Neurologie de l'Hôpital St-Pothin (D^r BÉRIEL), pour des troubles moteurs prédominant aux membres inférieurs, et ayant atteint, dans la suite, les membres supérieurs. Cette affection est apparue 4 mois après un épisode fébrile, avec température oscillant entre 37°5 le matin et 39° le soir. Il s'agit de troubles polynévritiques (la ponction lombaire a montré l'existence d'une lymphocytose rachidienne nette).

Le 13 décembre 1930, on institue un traitement au salicylate de soude par voie intraveineuse (1 gr. de médicament par jour en solution glucosée). A la suite de la première injection, la malade présente les symptômes suivants : violents frissons, douleurs vives dans les membres, accélération considérable du pouls, qui est mal frappé, brusque élévation de la température à 39°. Ces phénomènes, qui sont apparus une heure après l'administration du médicament, cèdent aux tonicardiaques diffusibles et la maladie est rétablie en quelques heures.

Le traitement salicylé est cependant continué aux mêmes doses pendant 20 jours consécutifs. Il s'en est suivi une amélioration rapide des troubles nerveux.

A deux reprises, la malade eût des accidents de choc à la suite de l'injection intraveineuse du salicylate, mais ces derniers n'ont pas réapparu avec la continuation de la thérapeutique qui semble en quelque sorte avoir produit une désensibilisation de la malade au médicament.

Epreuves biologiques :

1) *Cuti et intradermo-réactions* (pratiquées avec une solution, dans 10 cc. de sérum physiologique, de 1 cc. de la préparation glucosée de salicylate à 1 gr. pour 10) : négatives au bout de 24 heures.

2) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :*

Deux cobayes sont préparés par injection de 1 cc. de sérum de la malade par voie intracardiaque : *le premier* n'accuse aucun trouble après inoculation. *Le second*, au contraire, présente, à la suite de cette première injection, un choc dyspnéique qui le rend inutilisable.

Vingt minutes après la première inoculation, le cobaye préparé reçoit, par voie intracardiaque, 0,50 cc. d'une dilution de salicylate de soude dans du sérum artificiel (1 cc. de la solution de salicylate à 1 pour 10 glucosée dans 50 cc. de sérum artificiel). Cette injection seconde ne provoque chez l'animal préparé aucun trouble.

L'épreuve est négative.

Il faut noter qu'un *cobaye témoin* ayant reçu une injection unique de 0,50 cc. de la solution antigène de salicylate l'a parfaitement tolérée.

OBSERVATION N° IV

(In thèse de P. MOUTIER).

Syphilitique ancien, tabès, mal perforant plantaire. Premier traitement mercuriel (cyanure de mercure et sirop de Gibert) bien toléré. Un mois après, reprise du traitement : éruption urticarienne à la suite de chaque nouvelle injection de sel mercuriel. Atténuation et disparition des phénomènes cutanés par continuation de la même thérapeutique.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : positive (au cours de l'éruption et après guérison).

V... H..., âgé de 45 ans, entre dans le Service de M. le Professeur PIC, à l'Hôtel-Dieu, le 15 novembre 1929, pour des névralgies des membres inférieurs.

A l'interrogatoire, on apprend que le malade a souffert de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, il y a 8 ans. En 1925, il voit apparaître une ulcération de la plante du pied droit, et une plaie atone du gros orteil, avec chute de l'ongle. Peu de temps après, des lésions analogues apparaissent au pied gauche.

L'examen du malade montre, en plus des lésions ulcératives des pieds, des signes multiples de tabès.

On institue un traitement mercuriel par injections intra-veineuses de cyanure de mercure (0,01 gr. tous les deux jours); le malade reçoit une série de 12 injections sans aucun accident; son mal perforant est complètement cicatrisé.

Un mois après, à la suite de la réapparition d'une plaie au pied gauche, on reprend le traitement mercuriel. Le 16 jan-

vier 1930, le malade reçoit une injection intraveineuse de 0,01 gr. de médicament ; 3 minutes après, on note l'apparition sur les 4 membres d'une *éruption urticarienne*, peu prurigineuse, dont un seul élément est hémorragique. Le soir, tout a disparu. Il n'y a pas d'autre manifestation pathologique.

A la suite des autres injections de médicament, le malade présente chaque fois une poussée d'urticaire dans les minutes qui suivent l'injection ; il en est ainsi après la deuxième, la troisième piqûres. Malgré cela, on continue la thérapeutique à la même dose, et par la même voie. Les injections suivantes sont bien tolérées, et ne s'accompagnent plus de réaction cutanée.

Epreuves biologiques :

1) Une *cuti-réaction* est pratiquée au moment d'une poussée urticarienne, avec une dilution de cyanure de mercure dans du sérum physiologique à 1 0/00. Elle se montre négative.

2) *Sensibilisation passive du cobaye :*

a) *Epreuve pratiquée au moment d'une poussée urticarienne :*

Un cobaye reçoit une injection intracardiaque de 2 cc. du sérum du malade (prélevé au moment d'une éruption d'urticaire provoquée par une injection de médicament). L'animal ne présente aucune manifestation spéciale à la suite de cette première injection.

Vingt minutes après, ce cobaye est inoculé dans le cœur avec 1 cc. d'une solution diluée de CyHg (0,01 gr. dans 25 cc. de sérum physiologique).

Cinq minutes après cette injection seconde, l'animal présente de l'agitation, du prurit nasal, une dyspnée très vive avec de nombreux râles fins, absolument semblables à ceux que l'on perçoit à l'auscultation d'un malade en crise d'œdème aigu du poumon. Au bout de 25 minutes, alors que la dyspnée commençait à s'atténuer, l'animal est sacrifié : à l'autopsie, il n'y a pas d'hémopéricarde, les deux poumons sont rigides, ne revenant pas sur eux-mêmes, et laissent écouler, à la coupe, du liquide mousseux d'œdème.

Un examen histologique du poumon a montré une réaction exsudative, surtout liquide, avec quelques éléments leucocytaires. L'examen des autres organes est négatif.

Il est à noter que *deux cobayes témoins*, qui avaient reçu dans le cœur, l'une une injection de 2 cc. du sérum du malade, l'autre 1 cc. de la solution du médicament antigène ont supporté parfaitement bien ces inoculations respectives.

b) *Epreuve pratiquée alors que le malade avait terminé son traitement mercuriel :*

Deux cobayes témoins supportent sans incident, l'un une injection de 2 cc. du sérum du malade dans le cœur, l'autre l'inoculation intracardiaque de 1 cc. de la solution de médicament antigène précédente.

Un troisième cobaye reçoit, dans le cœur, un mélange de 2 cc. de sérum du malade et de 1 cc. de solution de $CyHg$; aucune réaction n'est provoquée par cette inoculation.

Un quatrième cobaye reçoit, dans le cœur, d'abord une injection de 2 cc. de sérum du malade, et, vingt minutes après, une injection intracardiaque de 1 cc. de la solution antigène. Quelques minutes après, il présente du prurit nasal, et une légère dyspnée. A l'autopsie, aucune lésion à noter.

L'épreuve est donc *positive*.

OBSERVATION N° V

(due à l'obligeance de M. le D^r THIERS).

Syphilitique ancienne, éthylique et constipée chronique. Traitement au cyanure de mercure ; accidents intestinaux dès la 4^e injection ; intolérance au bismuth.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : positive (au cyanure de mercure).

X... a été hospitalisée dans le Service du Professeur PIC (Hôtel-Dieu), il y a un an, pour des douleurs diffuses siégeant dans les membres inférieurs. A ce moment, l'examen permit de constater l'existence d'une trépidation épileptoïde permanente des deux pieds, sans autre signe nerveux. Cette femme est par ailleurs une éthylique certaine, et atteinte de constipation chronique très rebelle. Elle présente actuellement les mêmes phénomènes douloureux que l'an dernier ; la trépidation épileptoïde des pieds a disparu, mais, par contre, on trouve, à un récent examen, un signe d'Argyll Robertson typique, En outre, le foie, qui n'est pas gros, est particulièrement douloureux à la palpation. On commence un traitement spécifique, à l'aide du cyanure de mercure intraveineux. La malade supporte très bien les trois premières injections. Mais la quatrième provoque l'apparition de violentes coliques, accompagnées de diarrhée sanglante. Il n'y a ni stomatite ni albuminurie.

On arrête le traitement mercuriel que l'on remplace par le bismuth. La première injection de ce dernier médicament détermine l'apparition de douleurs généralisées exagérées par les injections suivantes. Il n'existe ni stomatite ni albuminurie.

Epreuve biologique : sensibilisation passive du cobaye (au cyanure de mercure).

Trois cobayes sont mis en expérience : ils sont inoculés chacun, par voie intracardiaque avec 1 cc. de sérum de la malade. Aucun trouble ne suit cette injection première préparante. *Au bout de vingt minutes*, chaque cobaye reçoit, par voie cardiaque, une injection seconde de 0,50 cc. de liquide antigène (solution de cyanure de mercure à 1 % dans du sérum artificiel).

Le premier cobaye ne présente aucune manifestation anormale après l'injection seconde.

Le deuxième cobaye, au contraire, deux minutes après l'injection déclenchante, présente deux secousses de toux, et un léger hérissement du poil ; puis, brusquement, il tombe sur le

côté gauche, comme une masse, reste inerte quelques minutes, et enfin a une crise convulsive dont il guérit ; quelques minutes après, nouvelle crise convulsive, suivie de rétablissement complet.

Le troisième cobaye, trois minutes après l'injection déchaî-nante, présente les manifestations suivantes : dyspnée, éter-nuement, prurit, puis crise convulsive avec chute sur le côté, mouvements brusques, rapides, de torsion et de circumduc-tion. L'animal guérit ; quelques instants après, il fait une nouvelle crise convulsive, et reste dyspnéique, hérissé en boule.

L'épreuve est donc *positive*.

OBSERVATION N° VI

Syphilis tertiaire du nez ; traitements antérieurs bien-tolérés ; troubles intestinaux à la suite d'un traitement mixte arséno-mercuriel.

Epreuves biologiques (au cyanure de mercure) :

Cuti-réaction : positive ;

Intradermo-réaction : très positive ;

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Ga... Marie-Louise, âgée de 65 ans, est admise dans le Ser-vice du Dr GATÉ (n° 3811), aux fins d'examen complet, car elle se plaint de faiblesse et de déroboements du membre inférieur gauche.

C'est une syphilitique ancienne, atteinte de lésions tertiaires du nez depuis six ans. Elle ne se traite régulièrement que ces trois dernières années. Elle accuse, depuis quelques mois, des troubles subjectifs, faiblesse et sensation de déroboement de la jambe gauche.

L'examen ne montre aucun signe objectif : il existe de l'iné-galité pupillaire, mais pas d'Argyll-Robertson ; les réflexes

tendineux sont normaux. La réaction de Wassermann est négative dans le liquide céphalo-rachidien qui, par ailleurs, est normal. Elle est aussi négative dans le sang. (Hecht, légèrement positive ; Vernes, à 13).

La malade reçoit un traitement mixte arséno-mercuriel, constitué par une série de cinq injections de novarsénobenzol, et six injections intraveineuses de cyanure de mercure.

La dernière dose de cyanure provoque, quelques heures après son administration, l'apparition d'un syndrome dysentérique avec coliques très violentes et diarrhée sanglante, qui dure trois jours. On suspend le traitement, et la malade signale, alors seulement, que chacune des injections précédentes était suivie de troubles intestinaux analogues, mais moins intenses, ne durant que quelques heures, et ne s'étant jamais accompagnés de selles hémorragiques.

Épreuves biologiques (avec le cyanure de mercure, comme antigène) :

1) *Réactions cutanées* : faites avec une dilution de cyanure de mercure à 1 gr. pour 500 cc. de sérum artificiel. (0,01 gr. de médicament dans 5 cc. de sérum).

Cuti-réaction : positive.

Intradermo-réaction : très positive.

(Les mêmes épreuves ont été négatives chez un sujet témoin).

2) *Épreuve de sensibilisation passive du cobaye* : négative.

On prélève à la malade 20 cc. de sang, qui est placé à la glacière pendant 36 heures. Le sérum est centrifugé avant l'emploi.

Trois cobayes sont mis en expérience : ils reçoivent chacun une injection intracardiaque sensibilisante de 1 cc. de sérum de la malade. Deux la supportent parfaitement, sans aucune réaction ; le troisième fait un choc typique au bout de deux minutes, se remet en un quart d'heure, et reste dyspnéique.

Vingt minutes après, ces cobayes ainsi préparés sont éprouvés respectivement à l'aide d'une injection intracardiaque de

0,50 cc. d'une solution antigène (0,01 gr. de cyanure de mercure dans 10 cc. de sérum physiologique).

Le premier cobaye (celui qui a présenté un choc après la première injection) n'est pas modifié dans son état, à la suite de l'injection déclenchante ; il reste dyspnéique.

Le deuxième demeure insensible à l'inoculation seconde d'antigène.

Quant au troisième, à la suite de l'injection déchaînante, il présente du prurit, une légère dyspnée, un peu de hérissément du poil, et quelques éternuements, tous symptômes trop légers pour permettre de conclure.

L'épreuve est donc négative.

OBSERVATION N° VII

Syphilis secondaire fébrile. Traitement mixte novar-séno-mercuriel ; accidents intestinaux provoqués par la première injection de cyanure de mercure. Tolérance parfaite du médicament, dans la suite.

Epreuves biologiques (au cyanure de mercure) :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : positive.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Lach..., âgée de 30 ans, est admise dans le Service du D^r GATÉ (n° 3819), pour des accidents syphilitiques multiples. Elle présente, en effet, des plaques muqueuses pharyngées, avec dysphonie, des syphilides érosives de la vulve, acnéiformes du cuir chevelu et du dos, et adhéno-pathies inguinales, cervicales, épitrochléennes. De plus, cette malade souffre de céphalées atroces, surtout accipitales, empêchant tout repos ; la température est à 38,5 le jour de l'entrée.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont très positives dans le sang.

On institue un traitement mixte, par le cyanure de mercure, associé au novarsénobenzol. La première injection de cyanure est faite un matin à 11 heures, à la dose d'un demi centigramme. Vers quatorze heures (3 heures après), la malade se plaint tout à coup de très violentes douleurs abdominales, avec épreintes, tenesme rectal, diarrhée sanglante qui dure deux jours. Les phénomènes douloureux sont d'une telle intensité que l'on doit recourir à la morphine.

Les jours suivants, le médicament en cause (cyanure de mercure) est administré à raison de 1 injection par jour, à doses croissantes à partir de 1/8 de centigramme. On arrive ainsi à faire plusieurs injections de 1 centigramme, sans que la malade accuse le moindre trouble.

Epreuves biologiques : (faites le lendemain des accidents).

1) *Réaction cutanée* (avec une solution de cyanure de mercure à 1/500 dans du sérum physiologique).

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : très positive (24 heures après).

(Les mêmes réactions pratiquées chez un témoin, avec la même solution antigène, ont été complètement négatives au bout de 24 heures).

2) *Sensibilisation passive du cobaye* : (sang prélevé 36 heures auparavant et conservé à la glacière.

Quatre cobayes sont mis en expérience.

Chaque animal reçoit une injection intracardiaque de 1 cc. du sérum de la malade.

Cobaye n° 1 : choc immédiat, avec grandes convulsions, puis rétablissement, mais il reste très dyspnéique (inutilisable pour l'injection déclenchante).

Cobaye n° 2 : aucune réaction à l'injection première.

Cobaye n° 3 : grand choc immédiat et mort en quelques minutes.

Cobaye n° 4 : aucune réaction à l'injection première.

Vingt minutes après, on éprouve les cobayes 2 et 4 par injection intracardiaque respective d'une dose de 0,50 cc. d'une dilution de cyanure de mercure à 1 % (0,01 gr. de cyanure de mercure dans 10 cc. de sérum physiologique).

Le cobaye 2 présente, après cette injection seconde, une légère dyspnée, sans autre manifestation anormale.

Le cobaye 4 reste insensible à l'injection de l'antigène.

L'épreuve est donc *négative*.

OBSERVATION N° VIII

(due à l'obligeance de M. le D^r BOUCHUT).

Syndrome de Banti, avec réaction de Wassermann très positive dans le sang ; à la suite de six injections de sel insoluble de bismuth, apparition d'une éruption cutanée ; arrêt du traitement.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Tre... Isabelle, âgée de 41 ans, est admise, le 3 novembre 1930, à l'Hôpital de l'Antiquaille, dans le Service du D^r BOUCHUT. Elle présente, à ce moment, un état subfébrile, avec subictère et existence d'une tuméfaction dans l'hypochondre gauche.

Cette femme a toujours présenté une excellente santé. Il n'est à retenir dans ses antécédents qu'une fièvre typhoïde dans l'enfance. Elle est mariée, a eu une fausse-couche, et trois enfants, dont deux sont morts en bas âge.

On ne retrouve, à l'interrogatoire, aucun antécédent tuberculeux, ni éthylique, ni syphilitique.

Depuis deux ans, cette femme maigrit. Elle a en outre présenté un ictère chronique qui s'est atténué un peu, mais persiste encore actuellement. Elle a des épistaxis fréquentes, sur-

tout depuis six mois. Il y a quelques semaines, elle s'est aperçue de l'existence d'une tuméfaction siégeant dans le flanc gauche.

Le jour de l'hospitalisation, cette malade, qui présente du subictère très net, a cependant un état général relativement bon. Sa température oscille entre 37°8 et 38.

On perçoit une rate énorme et un foie gros et dur. Il existe une ascite légère.

Les urines sont normales. Il n'y a aucun trouble des réflexes tendineux et oculaires. L'examen du sang est normal. Seule, une réaction de Wassermann se montre très positive.

On institue alors un traitement spécifique par des injections intramusculaires d'hydroxyde de bismuth (muthanol).

Après la troisième injection, la température revient à la normale. A la suite de la 6^e injection de muthanol, l'état de la malade s'est très amélioré, mais on doit interrompre le traitement bismuthique à cause de l'apparition d'une éruption érythématopapuleuse très prurigineuse. Après interruption de la cure bismuthique, cette dermatose s'atténue progressivement et guérit complètement en quelques semaines.

Notons qu'une ponction d'ascite a été pratiquée et la réaction de Wassermann dans ce liquide s'est montrée très positive.

Dès que l'éruption bismuthique a disparu, on entreprend un traitement mercuriel (cyanure de mercure intraveineux).

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye (pratiquée après cessation du traitement bismuthique, alors que l'éruption persistait encore).

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cc. 5 de sérum de la malade. Aucun trouble à noter chez ces animaux à la suite de cette première inoculation.

Vingt minutes après, les deux cobayes sont éprouvés par une injection seconde intracardiaque de 0,50 cc. d'une dilution de sels de bismuth. (1 cc. de tartrobi Roche dans 30 cc. de sérum physiologique).

Cette injection déchaînante reste sans effet sur les animaux en expérience.

L'épreuve est *négative*.

OBSERVATION N° IX

(publiée par MM. GATÉ, THIERS et P. CULLERET).

Grippe bismuthique provoquée par des injections de camphrocarbonate de bismuth, chez une malade atteinte de radiculite syphilitique, de rhumatisme gonococcique et ayant présenté, un an auparavant, une grippe infectieuse compliquée d'albuminurie. Guérison de la grippe bismuthique par continuation du traitement.

Epreuves biologiques :

- 1) *Intradermo-réaction* : négative.
- 2) *Epreuve de Prausnitz et Kustner* : positive.
- 3) *Sensibilisation passive du cobaye* : positive (au cours de la grippe bismuthique et après sa guérison).

Y..., âgée de 50 ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu (Service de M. le Professeur Pic), pour une violente talalgie et douleurs dans les genoux.

Dans ses antécédents, deux faits importants à retenir : 1°) elle a fait un séjour dans le même Service, un an auparavant, pour une grippe infectieuse authentique, compliquée d'une légère albuminurie ; 2°) cette malade est une syphilitique ancienne ; elle a été contaminée par son mari, et a présenté, à ce moment, des plaques muqueuses buccales et une éruption cutanée dont il reste encore des traces visibles sous forme de cicatrices pigmentées du thorax. Il y a un an, un examen gé-

néral a montré chez elle l'existence d'un tabès avec douleurs en éclair dans le domaine des nerfs intercostaux, abolition des réflexes rotuliens et achilléens et réaction de Wassermann très positive dans le sang.

Traitée deuis un an régulièrement (CyHg, acétylarsan, sirop de Gibert). A signaler une recrudescence des douleurs fulgurantes à la suite des premières injections de sels mercuriels, puis leur disparition complète après continuation du même traitement (donc phénomène d'Herxheimer certain) ; diminution de l'albuminurie après le traitement spécifique ; enfin, alors que les injections intraveineuses de CyHg sont très bien tolérées, le sirop de Gibert provoque chez la malade l'apparition d'une légère stomatite.

Actuellement, cette femme présente des signes de rhumatisme chronique (genoux et talons) que l'on rattache à une origine gonococcique, du fait de l'existence d'abondantes pertes blanches et de signes radiologiques certains.

Avant de traiter ces troubles rhumatismaux, on décide d'entreprendre une thérapeutique antisypilitique, par injections intramusculaires de camphrocarbonate de bismuth. Le soir de la première injection ($\frac{1}{2}$ cc.), la température monte à 38°, et la malade a plusieurs frissons. Le lendemain, on note de l'enchifrènement, des courbatures intenses, une asthénie très prononcée, de l'oligurie sans albuminurie ; on suspend le traitement bismuthique pendant une semaine et ces troubles disparaissent. Puis on fait une deuxième injection de sel de Bi (1 cc.) ; le soir même, la température monte à 38° s'accompagnant de courbature et d'asthénie ; on continue cependant le même traitement à raison d'une injection par semaine. A la suite de chaque injection de bismuth, la malade accuse des troubles d'ordre grippal qui vont cependant en s'atténuant chaque fois ; après la cinquième injection, il n'y a pas de température, mais seulement de la lassitude durant deux jours. La neuvième injection est très bien tolérée, et n'est suivie d'aucun malaise.

Après la série bismuthique, on institue un traitement par

vaccin antigonococcique qui provoque de violentes réactions locales avec poussée thermique mais sans phénomènes grippaux. A la suite de la vaccinothérapie, on note une amélioration considérable des douleurs articulaires et talonnières.

Epreuves biologiques :

1°) *Epreuve de Prausnitz et Kustner* : positive.

2°) *Intradermo-réaction* (avec une dilution de tartrobi Roche). la réaction est trop faible pour être considérée comme valable.

3°) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :*

a) *Au cours de la poussée grippale*, survenue après la 2^{me} injection de bismuth, deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cc. 5 de sérum sanguin de la malade. Aucune réaction consécutive.

Vingt minutes après, chaque animal reçoit une injection seconde intracardiaque de $\frac{1}{2}$ cc. d'une dilution de sel de Bi (1 cc. de tartrobi Roche dans 30 cc. de sérum physiologique ; cette dilution est inoffensive pour le cobaye témoin qui en reçoit une injection de $\frac{1}{2}$ cc. par voie intracardiaque).

Le premier cobaye n'éprouve aucun trouble à la suite de cette injection seconde.

Le deuxième cobaye, 3 minutes après l'injection seconde, fait un choc anaphylactique typique (chute sur le côté, mouvements convulsifs des pattes, défécation, puis rétablissement et longue phase dyspnéique ; nouvelle crise avec éternuement et hérisssement du poil, puis dyspnée et guérison) ; donc *épreuve positive*.

b) *Mêmes expériences à la fin du traitement bismuthique*, alors que la malade ne présentait aucun malaise après les injections de médicament.

Deux cobayes sont préparés et « déclenchés » comme ci-dessus :

Le premier, quelques minutes après l'injection déchainante, présente une crise dyspnéique spontanément curable qu'il est difficile d'interpréter.

Le deuxième, deux minutes après l'injection déchainante, fait un choc typique (dyspnée, éternuement, hérisssement du poil et grande crise convulsive mortelle. *Autopsie* : petit hémopéricarde.

Donc épreuve positive.

OBSERVATION N° X

(publiée par MM. GATÉ, THIERS et P. CUILLERET).

Grippe bismuthique typique survenue chez un syphilitique ancien et alcoolique, à la suite d'une injection de camphocarbonate de bismuth.

Epreuves biologiques :

Sensibilisation passive du cobaye :

 négative, au cours des accidents ;

 positive, deux mois après.

X..., âgé de 40 ans, est hospitalisé pour une hémiplegie avec contracture datant de 5 ans. L'interrogatoire révèle l'existence d'un éthylisme certain. Le malade ne présente cependant aucun signe cirrhotique. Les urines ne contiennent pas d'albumine. La tension artérielle est de 15/8.

La réaction de Wassermann est très positive dans le sang. Interrogé dans ce sens, le malade raconte qu'il aurait eu la syphilis il y a longtemps, sans qu'il soit possible de lui faire préciser la date exacte de sa contamination. Un fait est certain, c'est que sa vérole n'a jamais été traitée sérieusement.

Dès son entrée à l'hôpital, on institue un traitement au bismuth par injections intramusculaires de camphocarbonate de bismuth. Le malade reçoit, un matin, une injection intramusculaire de $\frac{1}{2}$ cc. de médicament. Le soir du même jour, on note l'apparition des symptômes suivants: frisson violent avec brus-

que élévation de la température à 39°, diminution des urines qui sont hautes en couleur sans albumine, courbature violente, aucun signe pulmonaire, rien de particulier au niveau du point de l'injection. Cet état grippal persiste 48 heures, puis tout rentre dans l'ordre.

On n'ose pas à ce moment continuer la thérapeutique par le Bi, et l'on fait alors au malade une série d'injections intraveineuses de cyanure de mercure qui sont très bien tolérées. A la suite de ce traitement mercuriel, l'état du malade s'améliore très nettement.

Epreuves biologiques : sensibilisation passive du cobaye.

1°) *Au cours des accidents fébriles* (pendant l'hospitalisation du malade).

Un premier cobaye (témoin) reçoit une injection intracardiaque de $\frac{1}{2}$ cc. d'une dilution de sel de bismuth (1 cc. de tartrobi Roche dans 30 cc. de sérum artificiel) ; à la suite de cette injection, le cobaye ne présente aucun trouble particulier. La dilution antigène n'est donc pas nocive pour cet animal.

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de sérum sanguin du malade, l'une de 1 cc., l'autre de 2 cc. Les deux animaux supportent sans trouble cette première inoculation.

Vingt minutes après, ces deux cobayes reçoivent chacun, en injection intracardiaque, un demi cc. de la dilution de sel de bismuth. Aucun trouble n'est produit chez ces animaux par cette injection seconde. L'épreuve est donc *négative*.

2°) *Deux mois après*, le malade revient consulter. On en profite pour pratiquer à ce moment une nouvelle épreuve de sensibilisation passive du cobaye.

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cc. 5 de sérum sanguin du malade qu'ils supportent parfaitement.

Vingt minutes après, chacun de ces animaux reçoit une in-

jection intracardiaque de $\frac{1}{2}$ cc. de la dilution de sel de bismuth. (la même qui fut utilisée dans les expériences précédentes).

Deux minutes après cette injection déchaînant, les deux cobayes font respectivement un choc anaphylactique typique : prurit, hérissément du poil, trois séries de crises convulsives avec phases toniques, cloniques, puis état subcomateux durant quelques minutes, et finalement guérison spontanée. *Autopsie*: pas de lésion.

Donc l'épreuve est *positive*.

OBSERVATION N° XI

(publiée par MM. BONNAMOUR, CHAPUY et Mlle THORENS).

Eruption à type pemphigoïde survenue après application thoracique d'un cataplasme d'encens mâle.

Epreuves biologiques :

- 1) *Cuti-réaction* : très positive.
- 2) *Sensibilisation passive du cobaye* : négative.

X..., âgé de 65 ans, est admis dans le Service du Dr Bonnamour, à l'hôpital de la Croix-Rousse, pour un syndrome de bronchite chronique avec emphysème.

Pour calmer son oppression, ce malade s'est appliqué, sur la région thoracique antérieure, un emplâtre de sa fabrication : il était constitué de diverses substances, en particulier de 100 gr. d'encens mâle (sans alcool ni térébenthine). Le dit révulsif est laissé en place trois jours ; après ablation, la zone d'application est vivement irritée, ayant l'aspect d'une vaste brûlure. Le lendemain (24 heures après avoir enlevé l'emplâtre), le malade voit apparaître une éruption qui se généralise bientôt à tout le corps. Elle est constituée d'éléments bulleux, en majorité de petites vésicules, mais il existe aussi quelques

phlyctènes ; par endroit, les bulles sont flétries et les éléments éruptifs sont alors formés d'une croûte recouvrant une zone érythémateuse, de dimensions variables. Ces derniers éléments laissent sourdre une sérosité claire. Notons qu'il existe en plus quelques éléments de psoriasis en évolution (le malade a déjà eu antérieurement plusieurs poussées de cette dermatose).

Il ne présente aucun signe d'insuffisance hépatique.

Epreuves biologiques :

1°) *Cuti-réaction* pratiquée avec une infusion d'encens mâle dans du sérum physiologique ; le mélange a été maintenu en ébullition plusieurs heures et après filtration, on obtient un liquide limpide et brun. La cuti-réaction est très positive 24 heures après ; elle est constituée par une papule prurigineuse entourée d'une zone érythémateuse urticarienne.

2°) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye* (pratiquée avec du sérum du malade prélevé au cours de l'éruption) :

Deux cobayes sont préparés par une injection intracardiacque de 1 cc. 5 de sérum du malade.

Le premier cobaye meurt rapidement après cette première inoculation, le deuxième la tolère par contre parfaitement. Vingt minutes après, il reçoit alors, par voie intracardiacque, une injection de 1 cc. d'une dilution d'encens mâle (cette solution est obtenue en faisant bouillir pendant plusieurs heures de l'encens mâle dans du sérum physiologique ; après filtration, on obtient un liquide ambré limpide). A la suite de cette deuxième injection, l'animal ne présente aucun trouble ; donc, l'épreuve est *négative*.

A noter qu'un cobaye témoin, inoculé par voie intracardiacque, avec 1 cc. de la dilution d'encens, n'avait présenté aucun phénomène particulier.

OBSERVATION N° XII

(due à l'obligeance de M. le D^r TRILLAT).

Erythème généralisé apparu à la suite de l'ingestion de chloral, chez une femme enceinte de six mois, albuminurique.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

X..., âgée de 40 ans, enceinte de six mois, est admise à l'Infirmerie de la Maternité (Service du D^r TRILLAT), à l'Hôpital de la Charité, pour une éruption suspecte datant de 24 heures. Cette femme présente chez elle une albuminurie massive, avec un taux d'urée sanguine s'élevant à 3 gr. par litre, sans signe de la série chlorurémique ni azotémique. Son médecin lui fait prendre du sirop de chloral pour combattre une insomnie persistante (la malade ne peut fixer la quantité exacte de médicament qu'elle a absorbée) ; le lendemain, elle voit apparaître une éruption et se fait hospitaliser.

Cette éruption, qui date de 24 heures à l'entrée de la malade à l'hôpital, est généralisée et prurigineuse, mais ses éléments ont des caractères différents suivant que l'on considère la zone des téguments atteinte : à la face, il existe un érythème uniforme et la malade accuse un larmoiement considérable et une sécheresse très marquée de la muqueuse buccale.

Au niveau des membres supérieurs, on note l'existence d'un érythème diffus ne dominant pas au pli des coudes et s'effaçant à la pression.

Au niveau des membres inférieurs et sur le tronc, il existe des éléments annulaires constitués par une couronne érythé-

mateuse ne s'effaçant pas à la pression et non infiltrée, encerclant une zone de téguments absolument normale.

En une semaine, cette éruption disparaît complètement.

Epreuves biologiques :

1°) On pratique une *cuti* et une *intradermo-réactions* : avec une solution de sirop de chloral contenant 0 gr. 25 de médicament pour 5 cm². Ces deux épreuves restent négatives.

2°) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :*

Trois cobayes sont préparés par une injection intracardiacque de $\frac{1}{2}$ cc. de sérum de la malade. Cette inoculation est bien supportée.

Vingt minutes après, ces cobayes sont éprouvés respectivement par une injection seconde intracardiacque de 1 cc. de sirop de chloral (0 gr. 25 de médicament pour 5 cc. de sirop).

Un cobaye témoin a reçu auparavant une injection unique de 1 cc. de cette dilution de chloral par voie intracardiacque, et n'a présenté aucun phénomène anormal.

Deux cobayes supportent l'injection déchainante sans manifester aucune réaction.

Le troisième présente, quelques minutes après l'injection seconde, du hérissément du poil.

L'épreuve est *négative*.

OBSERVATION N° XIII

(due à l'obligeance de M. le D^r DESGOUTTES).

Actinomyose de la face ; intolérance à l'iodure de potassium, lors de la première ingestion du médicament.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : douteuse.

R... Edouard, 35 ans, est traité dans le Service de chirurgie du D^r DESGOUTTES (Hôpital St-Pothin, salle St-Mathieu), pour

des fistules siégeant au niveau de la joue droite et de la région temporale du même côté, datant de plusieurs années.

Il a présenté, ces derniers temps, un abcès sous maxillaire, qui a été incisé, et l'on a pratiqué un drainage des fistules jugales. Ce malade a déjà été opéré à plusieurs reprises pour des lésions identiques, et, il y a quelques années, l'inoculation du pus au cobaye aurait été positive (tuberculose ?)

Après la dernière intervention, le malade est mis au traitement ioduré : il prend 4 grammes d'iodure de potassium par jour (*il n'en a jamais pris auparavant*) ; le lendemain de la première ingestion de médicament, il présente un coryza intense avec hypersécrétion abondante oculaire, salivaire et bronchique, et de l'œdème des paupières et des lèvres. Il accuse, en outre, une constriction laryngée marquée. Il ne présente aucune éruption cutanée ni albuminurie. Les jours suivants, il ne prend que 2 grammes de médicament pro die, qu'il supporte facilement.

Epreuve biologique :

Epreuve de la sensibilisation passive du cobaye :

1) *Première série d'expériences : deux cobayes* sont inoculés par voie intracardiaque avec 1 cc. de sérum du malade. Le premier présente un léger choc à la suite de cette injection et se rétablit vite. Le second tolère parfaitement cette inoculation. *Vingt minutes après*, chaque animal reçoit, par voie intracardiaque, une injection seconde de 0,50 cc. d'une solution d'iodure de potassium dans du sérum artificiel (cette dernière est obtenue en diluant, dans 10 cc. de sérum artificiel, un centimètre cube d'une solution de Kl à 1 gr. pour 200).

Au préalable, un *cobaye témoin* a reçu une injection unique de 0,50 cc. de cette même dilution de médicament par voie intracardiaque, et l'a supportée sans aucun trouble (ce qui correspond à 0 gr. 00025 de Kl par dose).

Le premier cobaye, à la suite de cette injection déchainante, meurt immédiatement par chute sur le côté, quelques secondes après la fin de l'injection. L'autopsie montre l'existence d'un hémopéricarde.

Le second cobaye, après l'injection déchaînanle, demeure quelques minutes immobile, puis présente une légère dyspnée du hérissément des poils, suivi bientôt d'une grande crise convulsive qui dure quelques minutes. Le cobaye se rétablit en gardant une légère dyspnée.

Cette première épreuve est donc douteuse, quoique vraisemblablement positive.

2) *Deuxième série d'expériences* : deux cobayes sont préparés comme précédemment par injection intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade. *Le premier cobaye* supporte parfaitement cette première inoculation, tandis que *le second* fait un petit choc dyspnéique passager.

Vingt minutes après, chaque animal reçoit une injection seconde intracardiaque de 0,50 cc. d'une dilution de KI dans le sérum artificiel (obtenue en diluant dans 30 cc. de sérum artificiel 1 cc. de la solution de médicament à 1 pour 200).

Le premier cobaye n'a aucune réaction à la suite de cette deuxième injection. *Chez le second*, au contraire, cette inoculation déclenchante provoque, au bout de quelques minutes, un choc avec hérissément du poil, secousses convulsives généralisées qui se prolongent cinq minutes, et se terminent par la mort de l'animal. A l'autopsie, on trouve un hémotorax et un hémopéricarde.

Dans ce cas, la réaction reste douteuse.

OBSERVATION N° XIV

Syphilis primaire il y a six ans. Régulièrement traitée (novarsénobenzol et acétylarsan). Crise nitritoïde après 0 gr. 75 de novarsénobenzol.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

X..., 27 ans, traitée il y a six ans pour un accident primitif syphilitique avec réaction de Wassermann positive dans le

sang. Elle reçoit d'abord une première série de 6 injections intraveineuses de Novar, qui sont bien supportées. Dans la suite, le traitement est poursuivi à l'aide de séries régulières alternées de novarsénobenzol et acétylarsan. Toutes ces médications sont bien tolérées.

Il y a un mois, la malade reprend son traitement (pas d'accidents cutanés ou muqueux, mais réaction de Wassermann positive dans le sang). Elle reçoit successivement les doses de 0 gr. 30, 0,45, 0,60, sans incident (voie intraveineuse).

Le 13 mars, on pratique une injection de 0 gr. 75 ; quelques instants après la piqûre, la malade accuse une violente constriction pharyngée s'accompagnant de douleurs abdominales intenses, et bientôt d'un œdème brusque des lèvres, des paupières, et des mains ; puis elle a successivement plusieurs selles diarrhéiques et perd connaissance.

Elle est transportée à l'hôpital (Service du Dr GATÉ), où elle reçoit les soins immédiats nécessités par son état ; elle quitte le Service le lendemain complètement guérie. Au moment de son admission dans le Service, la malade présentait encore un peu d'œdème des lèvres, quelques nausées, des céphalées, et une asthénie assez marquée.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye (avec du sérum provenant d'une prise de sang faite à la malade 24 heures après son accident et conservé 48 heures à la glacière).

Trois cobayes servent à l'expérience :

Le premier reçoit une injection intracardiaque de 1 cc. du sérum de la malade ; quelques minutes après, il fait un choc dyspnéique avec hérissement du poil qui dure quelques minutes. L'animal est complètement rétabli au bout de vingt minutes.

Un deuxième cobaye est préparé de la même façon et fait au bout de quelques minutes un très léger choc (dyspnée légère).

Le troisième cobaye reçoit à son tour une première injection

intracardiaque de sérum de la malade qu'il tolère parfaitement.

Vingt minutes après, ces trois cobayes reçoivent chacun une injection seconde intracardiaque de 0 cc. 50 d'une dilution de novar. de 30 cc. de sérum artificiel. Les 2 premiers cobayes n'accusent aucun trouble à la suite de cette deuxième injection. Le troisième (qui n'avait pas réagi à l'injection première) fait, très tardivement, un léger choc dyspnéique, avec hérissément du poil. Donc, épreuve *négative*.

OBSERVATION N° XV

Syphilis ancienne. Radiculite spécifique. Crise gastrique. Crise nitritoïde à la fin d'une série de novarsénobenzol ; traitement spécifique (novar, Bi, CyHg, acétylarsan, sirop de Gibert) bien toléré depuis.

Epreuve biologique :

Epreuve de sensibilisation passive du cobaye : positive.

La... (observation n° 432 de la consultation externe du Dr GATÉ, hôpital de la Charité) a été traité, il y a six ans, dans le service du Prof. LÉPINE, pour une radiculite syphilitique (vérifiée par une ponction lombaire). Il a reçu, à ce moment, une série de CyHg, puis une série d'injections de bismuth, suivies d'un traitement au novarsénobenzol. A la 6^{me} injection, de cette dernière série, la malade a fait une crise nitritoïde typique.

Dans la suite, il a été traité successivement par diverses séries de bismuth, d'acétylarsan, de cyanure de mercure et de novar. Ce dernier médicament a toujours bien été supporté même à des doses fortes (chaque série comportant trois injections de 0,90). Il faut signaler seulement qu'à la fin de chaque série de novar, le malade constate la chute de l'ongle du gros orteil gauche.

Epreuve biologique :

Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :

Deux cobayes sont préparés à l'aide d'une injection intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade (provenant d'une prise de sang faite 72 heures auparavant et conservée à la glacière).

Les deux cobayes supportent sans trouble cette injection première.

Vingt minutes après, ils reçoivent chacun une injection intracardiaque de 0 cc. 50 d'une dilution de novarsénobenzol (0 gr. 15 dans 30 cc. de sérum artificiel).

Le premier cobaye n'a aucune réaction à la suite de cette seconde inoculation.

Par contre, le deuxième cobaye, après être resté deux minutes sans trouble, présente ensuite un choc anaphylactique violent consécutif à l'injection déchainante : hérississement du poil, frissons subintrants, crises convulsives, dyspnée, chute sur le côté et reste en état de mort apparente pendant plusieurs minutes. Il se remet ensuite complètement, puis se hérisse de nouveau, présente une violente dyspnée et des frissons. Ces troubles s'atténuent et disparaissent en quelques minutes. L'animal guérit tout en restant hérissé. Il est sacrifié alors, et l'on constate, à l'autopsie, l'existence d'un petit hémopéricarde et d'une légère congestion des anses intestinales.

Donc, épreuve positive.

OBSERVATION N° XVI

Syphilis primaire. Première série de novar (6 gr. 60) très bien tolérée ; crise nitritoïde à la suite de la 3^e injection de la deuxième série de novarsénobenzol.

Epreuves biologiques :

Intradermo-réaction : positive.

*Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :
positive.*

Vay... (observation n° 3525), 66 ans, est hospitalisé dans le Service du D^r GATÉ, le 29 octobre 1930, (hôpital des Châteaux), pour un accident primitif du sillon balanopréputial (nombreux tréponèmes à l'examen microscopique) ;

Réaction de Wassermann : très positive dans le sang ;

Réaction de Hecht : très positive ;

Réaction de Vernes : 21.

Malgré l'âge du malade, on institue un traitement de novar-sénobenzol, par voie intraveineuse (examen général négatif, urines normales, tension artérielle à 13/7,5 ; urée du sang. 0,52). Le malade reçoit une série de 9 injections de médicament (de 0,15 à 0,90), cette dernière dose étant répétée 4 fois, la dose 75 ayant été elle-même doublée, au total 6 gr. 60 de novar. Ce premier traitement est parfaitement toléré et le malade quitte le Service après cicatrisation de son accident génital. Un mois après, il vient reprendre un traitement : la réaction de Wassermann est encore très positive dans le sang, l'urée sanguine est à 0,63. On institue un traitement mixte arséno-mercuriel (une injection de novar et deux injections de cyanure de mercure par semaine).

Le 14 février 1931, le malade reçoit sa troisième injection de novar, soit 0,45. Il a très bien supporté sans aucun malaise les injections précédentes. Dix minutes après cette dernière injection, il fait des accidents rappelant la crise nitroïde avec violentes douleurs épigastriques et lombaires, troubles vasomoteurs de la face, constriction pharyngée, état syncopal. Le malade est alors hospitalisé (tension artérielle très basse, le maxima n'atteignant pas 10 ; albuminurie massive. Plusieurs crises d'œdèmes de la glotte). Les troubles cèdent rapidement à une abondante saignée et aux tonicardiaques diffusibles. Le soir, la température atteint 38°5 et le malade accuse plusieurs points de côté thoracique (on note à ce moment plusieurs petits foyers de râles crépitants). Le lendemain, le ma-

lade est complètement rétabli, présente un bon état général, les urines sont claires sans trace d'albumine. La tension artérielle est de 12,5/7. L'urée sanguine est à 0,60. (A ce moment,

Réaction de Wassermann dans le sang : négative (sang de la saignée) ;

Réaction de Hecht : très positive.

Réaction de Vernes : 4.

Epreuves biologiques :

1) *Intradermo-réaction* (pratiquée 3 semaines après la crise nitritoïde avec une solution de novar à 1 % dans du sérum artificiel) est très positive : 24 heures après, papule de la grosseur d'un petit pois, entourée d'une auréole érythémateuse, légèrement prurigineuse. La papule persiste très nette pendant 4 jours.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (pratiquée avec du sérum provenant d'une prise de sang faite au malade 3 semaines après la crise nitritoïde).

Quatre cobayes sont mis en expérience.

Le premier reçoit une injection première de 1 cc. de sérum du malade dans le cœur. Il meurt en quelques minutes, après avoir présenté un choc typique (dyspnée violente, hérissément du poil, crises convulsives subintrantes) ; son autopsie montre l'existence de nombreux infarctus échelonnés le long du tube digestif, qui est très congestionné. Ces infarctus sont particulièrement confluent au niveau de l'estomac et du gros intestin. En outre, il n'existe aucune lésion myocardique ni péri-cardique.

Les 3 autres cobayes reçoivent chacun une injection première intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade qui est bien tolérée ; vingt minutes après, ils sont inoculés par voie intracardiaque, chacun avec une injection seconde de 0 cc. 50 d'une solution de novar dans du sérum artificiel (0 gr. 15 de médicament dans 30 cc. de sérum artificiel).

Le premier de ces trois cobayes n'accuse aucun trouble à la suite de l'injection déclenchante : il est sacrifié, et l'autop-

sie ne montre aucune lésion viscérale, en particulier rien au myocarde ni au péricarde.

Le deuxième fait, à la suite de l'injection déchaînante, un choc léger avec hérisssement du poil (l'animal se met en boule), sans dyspnée, et se rétablit rapidement.

Quant au troisième, il présente un choc anaphylactique 3 minutes après l'injection d'antigène : secousses généralisées, réalisant le choc nerveux à type de « platine chauffante » accompagné de dyspnée et de hérisssement du poil. Ces troubles persistent dix minutes et l'animal se rétablit peu à peu complètement.

Donc l'épreuve est *positive*.

OBSERVATION N° XVII

(due à l'obligeance de M. le D^r BERNHEIM)

Ictère, suivi d'érysipèle, apparu chez un syphilitique récent à la suite de trois injections de cyanure de mercure et de trois injections de novarsénobenzol.

Epreuves biologiques (au novarsénobenzol) :

Cuti-réaction : positive.

Intradermo-réaction : positive.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Cha... Ikrikor, sujet arménien, âgé de 26 ans, est admis à l'Hôtel-Dieu (salle Caillemer, service du D^r BERNHEIM) pour de volumineuses adénites cervicales.

Ce malade a présenté dans son enfance, à l'âge de 7 ans, des suppurations ganglionnaires du cou et de la région parotidienne gauche, dont on retrouve actuellement les cicatrices.

Il y a cinq mois, il contracte la syphilis à Grenoble (chancre du sillon balano-préputial) ; de sa propre initiative, il ne reçoit, comme traitement d'attaque, que cinq injections de

bismuth. Deux mois après, le malade constate l'apparition de tuméfactions cervicales qui augmentent peu à peu de volume jusqu'à atteindre les dimensions actuelles, qui donnent l'aspect typique du cou proconsulaire.

A l'examen, on note l'existence de gros ganglions sous-mentonniers, sous-maxillaires, sus-claviculaires, axillaires, inguinaux, bilatéraux, durs avec périadénite. De plus, il existe du côté droit du cou une grosse masse qui s'étend à la nuque et qui a dû être incisée et drainée. On ne trouve aucune lésion de syphilis secondaire cutanée ou muqueuse, mais la réaction de Wassermann est très positive dans le sang.

Il s'agit donc vraisemblablement d'adénites suppurées tuberculeuses réveillées par la syphilis.

Dès son entrée dans le Service, le malade est mis à un traitement mixte arséno-mercuriel, par injections intraveineuses de cyanure de mercure et de novarsénobenzol. Le malade reçoit ainsi 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de novar, et 3 injections de cyanure de mercure. Le lendemain de la troisième injection de novarsénobenzol apparaît un ictère qui fait supprimer le médicament, sans arrêter le traitement mercuriel. Quelques jours après, le malade fait une poussée thermique à 40, qui traduit l'apparition d'un érysipèle de la face, pour lequel il est transféré dans le Service des contagieux (hôpital de la Croix-Rousse, service du D^r J. CHALIER). Il en revient trois semaines après, guéri, et on reprend la thérapeutique anti-syphilitique par des injections de bismuth et ingestion d'iodure de potassium. Il faut noter que la suppuration ganglionnaire persiste.

Epreuves biologiques (faites après guérison de l'ictère) :

1) *Cutiréaction* (pratiquée avec une solution de novarsénobenzol à 1% dans du sérum artificiel) : positive (au bout de 24 heures).

Intradermo-réaction (faite avec la même solution de médicament antigène) : positive (au bout de 24 heures).

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (épreuve faite au même moment que les précédentes) :

Trois cobayes sont mis en expérience.

Le premier reçoit une injection intracardiaque de 1 cc. de sérum du malade, qui provoque chez l'animal, quelques instants après, un choc typique mortel. *A l'autopsie*, on trouve une congestion intense du tube digestif, mais pas d'hémopéricarde ni d'hémothorax.

Les deux autres cobayes reçoivent respectivement une injection intracardiaque de 1 cc. du sérum de malade, qu'ils tolèrent parfaitement.

Vingt minutes après, ces deux animaux sont « déclenchés » chacun par une injection intracardiaque de 0,50 cc. d'une solution de novarsénobenzol à 0,50 gr. % dans du sérum artificiel.

Le premier n'accuse aucune réaction à la suite de cette injection seconde.

Le second, au contraire, après être resté deux minutes immobile, présente bientôt de la dyspnée, du hérissément du poil, une paralysie du train postérieur, et une violente crise convulsive, dont il se remet pendant quelques minutes, puis il reste en état de contracture tonique, et finalement, après une courte amélioration, il fait une chute sur le côté droit et meurt lentement en un quart d'heure environ, en gardant une légère dyspnée. *L'autopsie* pratiquée alors est complètement négative. On ne trouve en particulier ni hémopéricarde ni hémothorax.

L'épreuve est *positive*.

OBSERVATION N° XVIII

(due à l'obligeance de M. le Dr BÉRIEL).

Tabès (crises viscérales) ; intolérance au novarsénobenzol.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : douteuse.

Fau... Marie, 40 ans, atteinte de crises viscérales tabétiques depuis plusieurs années, est admise le 11 octobre 1928, dans le Service de Neurologie de l'Hôpital St-Pothin (Dr BÉRIEL), à l'occasion de nouveaux troubles gastriques. Cette malade a traité très irrégulièrement sa syphilis (novar, CyHg, Bi). Elle a subi, en outre, plusieurs interventions chirurgicales (soit sur l'estomac, soit radicotomie) sans résultat durable. Depuis son hospitalisation, la malade a été traitée plus régulièrement avec les mêmes médicaments. Seul le novarsénobenzol est mal supporté, car, dès que la dose de 0 gr. 45 est atteinte, la malade éprouve, à la suite de chaque nouvelle injection de doses supérieures, des troubles qui nécessitent l'arrêt de la médication arsénicale. Il s'agit, en général, de céphalées violentes, s'accompagnant de vomissements et de poussées fébriles.

Epreuves biologiques :

1) *Cuti-réaction et intradermo-réaction* (pratiquées avec une solution de novar à 1 % dans du sérum physiologique) : négatives au bout de 24 heures.

2) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye :*

Un premier cobaye est préparé par une injection intracardiaque à 1 cc. de sérum de la malade, et la supporte parfaitement. *Vingt minutes après*, il reçoit dans le cœur, une injection de 0,50 cc. de la solution antigène de novar (0 gr. 15 de médicament pour 30 cc. de sérum) ; cette injection seconde ne provoque chez l'animal en expérience aucune réaction.

Un deuxième cobaye est préparé de la même façon que le précédent. A la suite de la première injection intracardiaque (1 cc. de sérum de la malade), l'animal présente une dyspnée intense et persistante. *Vingt minutes environ après*, malgré la persistance de phénomènes respiratoires, l'animal est inoculé par voie intracardiaque, de la même façon que précé-

demment, à la dose de 0,50 cc. de la solution antigène. Cette injection déclenchante provoque chez l'animal, au bout de quelques minutes, du hérissement du poil, accompagné de phénomènes dyspnéiques identiques à ceux qu'il avait présentés après la première injection, et en plus de crises convulsives qui entraînent la mort en quelques minutes.

L'épreuve est donc *douteuse*.

OBSERVATION N° XIX

(publiée par MM. NICOLAS, LEBEUF et WEIGERT).

Erythrodermie post-novarsénobenzolique.

Epreuves biologiques :

Intradermo-réaction : négative ;

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Co..., âgé de 59 ans est traité dans le Service du Professeur FROMENT pour une aortite spécifique avec hémiplegie. Il présente, à son entrée à l'hôpital, des placards d'eczéma au niveau des membres inférieurs. Il reçoit alors un traitement antisypilitique mixte (cyanure de mercure et novarsénobenzol), à la suite duquel il présente une éruption généralisée, qui nécessite son admission dans le Service du Professeur NICOLAS, à l'hôpital St-Pothin ; on constate, à ce moment, l'existence d'une dermatose érythémato-vésiculeuse, ayant débuté au niveau des membres inférieurs, et s'étant peu à peu étendue à tous les téguments, sans épargner la face. Les lésions sont, par endroit, suintantes, d'aspect eczématiforme typique.

Il existe de l'albuminurie, mais pas de signes généraux.

Assez rapidement l'éruption est suivie d'une desquamation lamelleuse au niveau du thorax et à grands lambeaux au niveau des membres.

Il s'agit, en somme, d'une érythrodermie, survenue à la suite d'un traitement novarsénobenzolique (jusqu'à 0,75).

Epreuves biologiques :

1) *Intradermo-réaction* (pratiquée au moment de l'éruption) avec une solution de novarsénobenzol à 1 % : négative au bout de 24 heures.

2) *Sensibilisation passive du cobaye :*

Deux cobayes sont mis en expérience : ils reçoivent chacun une injection intracardiaque sensibilisante de 1 cc. de sérum du malade (provenant d'une prise de sang faite 24 heures auparavant). Ils supportent sans aucun trouble cette première inoculation.

Vingt minutes après, ils reçoivent, par voie intracardiaque, une injection déclenchante de 0,50 cc. d'une solution de novarsénobenzol antigène à 0,50 % ; aucune réaction ne suit cette seconde inoculation.

L'épreuve est *négative*.

OBSERVATION N° XX

(publiée par MM. GATÉ, THIERS, CHARPY et P. CUILLERET,
à la Réunion Dermatologique de Lyon,
séance du 15 janvier 1931).

Chancre syphilitique ; une série de novarsénobenzol (0 gr. 30, 0 gr. 90 × 5) ; érythrodermie consécutive.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : positive.

Intradermo-réaction : positive.

Epreuve de la sensibilisation passive du cobaye : positive.

Au... Joseph (obs. n° 3646), âgé de 24 ans, est vu à la consultation de dermato-syphiligraphie des Chazeaux (D^r GATÉ),

le 21 octobre 1930, pour un accident primitif de la verge (l'examen ultramicroscopique de la sérosité du chancre montre de nombreux tréponèmes) ; la réaction de Bordet-Wassermann est très positive dans le sang.

Le malade reçoit, comme traitement d'attaque, neuf injections intraveineuses de novarsénobenzol (0 gr. 30... 0 gr. 90 $\times$ 5). Au total, 6 gr. 60 de médicament (le sujet pèse 76 kgs). La série d'injections est bien supportée, le malade signalant seulement à l'avant-dernière piqûre l'apparition de prurit localisé aux mains et aux avants-bras accompagné d'un léger érythème (mis sur le compte d'une irritation externe, le malade étant cimentier).

Quelques jours après la première injection de 0 gr. 90, il apparaît une réaction cutanée généralisée, avec phénomènes généraux, pour laquelle le malade est hospitalisé dans le Service.

Il présente à ce moment une *érythrodermie érythémato-squameuse* et *vésiculeuse*, avec atteinte marquée de l'état général, oligurie, sans albuminurie ni élément anormal dans les urines ; le coefficient de Maillara est de 4,8.

Amélioration rapide de l'état général et de la dermite par une série d'injections d'autohémothérapie.

Au point de vue sanguin, le caillot se rétracte bien et le sérum est limpide.

Epreuves biologiques :

1°) *Au cours de l'érythrodermie : épreuve de la sensibilisation passive du cobaye.* Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cc. 5 de sérum du malade (prélevé 48 h. auparavant et conservé à la glacière.

Aucun phénomène spécial à noter chez les animaux en expérience dans les minutes qui suivent cette première injection.

On attend vingt minutes.

Le *premier cobaye* reçoit alors, par voie intracardiaque, une injection déchainante de 0 cc. 50 d'une dilution de novarsénobenzol à 1 %. Aucun phénomène ne se produit dans la suite

et le cobaye n'a aucune réaction après cette injection déchainante.

Le deuxième cobaye reçoit, à son tour, une injection intracardiaque de 0 cc. 50 de la même dilution du médicament.

Trois minutes après cette injection déchainante, il présente brusquement un choc anaphylactique typique avec : chute sur le côté, puis crises convulsives caractérisées surtout par des secousses dans les pattes ; une dyspnée violente ; petite miction ; apparence de mort imminente. Ces phénomènes durent dix minutes, puis l'animal guérit progressivement, en présentant d'abord du hérissement du poil, de la dyspnée et de l'impossibilité de la station normale sur les pattes ; ensuite, persistance du hérissement, diminution progressive de troubles respiratoires avec reprise de l'attitude normale du cobaye. Il n'a pas présenté de prurit ni d'éternuement.

En somme, l'épreuve de la sensibilisation passive est très nettement positive.

2°) *Au décours de l'érythrodermie*, alors que la réaction cutanée a presque complètement disparu, on pratique chez le malade *une cuti et une intradermo-réactions* avec une solution de novarsénobenzol à 1 % (selon la technique indiquée par Garnier, dans sa thèse).

La *cuti-réaction* est positive au bout de 24 heures : elle est constituée par une papule urticarienne, entourée d'une zone érythémateuse de la dimension d'une pièce de 1 fr.

L'*intradermo-réaction* est fortement positive au bout de 24 heures, donnant une papule ortiée large de 1 fr. environ.

En résumé, chez ce malade qui a présenté une érythrodermie novarsénobenzolique, nous avons montré l'existence de sa sensibilisation au médicament, à la fois par la cuti et l'intradermo-réactions, et surtout en pouvant sensibiliser passivement des cobayes en leur inoculant, par voie intracardiaque, du sérum sanguin du malade en question.

OBSERVATION N° XXI

(due à l'obligeance de M. le Dr TRILLAT).

Syndrome septicémique ; éruption érysipélateoïde apparue à la suite d'une injection de novarsénobenzol (la malade avait reçu auparavant une injection d'acétylsan).

Epreuves biologiques (au novarsénobenzol) :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : positive.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Did..., âgée de 27 ans, est admise dans le service du Dr TRILLAT (infirmerie de la Maternité), à l'hôpital de la Charité, pour un état infectieux, vraisemblablement d'origine puerpérale.

L'affection a débuté quelques jours auparavant par une atteinte très marquée de l'état général, avec grands frissons et élévation de la température à 40°. Il est difficile de faire préciser à la malade (qui parle mal le français) si elle a eu une fausse-couche.

A l'entrée, elle présente un état de grande infectée (température oscillante atteignant 40°5, pouls rapide et petit-facies plombé). On institue un traitement par le novar intra-veineux. A la suite de la première injection (0 gr. 15), la malade présente, 24 heures après, une éruption caractérisée par des placards érythémateux de vaste étendue, saillants, limités par un bourrelet surélevé, visible et palpable, donnant l'aspect de plaques d'érysipèle. Ils siègent d'abord sur les membres inférieurs, puis s'étendent à l'abdomen et aux bras. Le jour suivant, on voit apparaître, à la surface des éléments érythémateux, une éruption de bulles et de phlyctènes, dont certaines atteignent la dimension d'une mandarine. Ces der-

niers éléments contiennent un liquide citrin fortement albumineux.

Il est à noter que, quelques semaines avant d'entrer dans le service, la malade avait commencé un traitement « fortifiant » par l'acétylarsan en injections intramusculaires (elle en avait reçu une seule injection).

Epreuves biologiques :

1) *Cuti-réaction*, pratiquée au moment de la poussée éruptive, avec une solution de novar à 1 % : négative, après vingt-quatre heures.

L'*intradermo-réaction*, faite dans les mêmes conditions, se montre très positive 24 heures après : papule rouge très nette, entourée d'une zone érythémateuse.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (pratiquée avec du liquide retiré aseptiquement des phlyctères).

Deux cobayes sont mis en expérience : le premier reçoit une injection intracardiaque de 1 cc. de liquide de bulles (centrifugé pour éliminer les flocons de fibrine qui s'étaient formés dans le tube de prélèvement). A la suite de cette injection, l'animal reste apathique et présente une légère dyspnée qui disparaît en quelques minutes. *Vingt minutes après*, on injecte, par voie intracardiaque, au même animal, 0 cc. 50 d'une solution de novarsénobenzol (0 gr. 15 dans 30 cc. de sérum artificiel). A la suite de cette injection seconde, le cobaye demeure inquiet et immobile environ 1 minute, puis fait un choc anaphylactique typique : hérississement du poil, mâchonnement, quelques secousses de toux, dyspnée. L'animal présente ensuite des mouvements de circumduction à droite, suivis d'une violente crise convulsive ininterrompue pendant plusieurs minutes ; il se rétablit peu à peu ne gardant qu'une dyspnée assez vive. Un quart d'heure après l'injection déchaînante, le cobaye, qui était toujours dyspnéique, présente brusquement une seconde crise convulsive généralisée très violente et meurt : l'*autopsie* montre qu'il existe un très léger hémopéricarde, et aucune trace de congestion viscérale.

Le deuxième cobaye est préparé de la même façon que le premier (injection première intracardiaque de 1 cc. de liquide de bulles) ; il ne présente aucune réaction à la suite de cette inoculation ; une demi heure après, l'animal ainsi préparé reçoit une injection seconde de 0 cc. 50 de la même dilution de novar. Le cobaye reste angoissé, inquiet, immobile 30 secondes environ, puis présente un choc anaphylactique ainsi constitué : violent prurit nasal (l'animal se gratte furieusement le museau avec ses pattes antérieures) ; puis il a quelques secousses de toux, bientôt suivies d'une véritable crise d'asthme avec respiration très difficile, la tête allongée en opisthotonos. Le cobaye présente ensuite quelques petites secousses dans le train postérieur, et sa dyspnée se calme peu à peu. Un quart d'heure après, il présente à nouveau une petite crise convulsive s'accompagnant du hérissément du poil et d'une accélération intense des mouvements respiratoires. La guérison est complète en quelques minutes.

Donc, épreuve *positive* avec du liquide de bulles.

OBSERVATION N° XXII

Syphilis primaire, traitée par le novar-éruption érythémato-papuleuse à la suite de la 3^e injection ; mis au bismuth.

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

X... est vu à la consultation externe pour un accident primitif quadruple du sillon balano-préputial, le 9 décembre 1930. Il reçoit un traitement d'attaque sous forme d'injections intraveineuses de novarsénobenzol (0,15, 0,30, 0,45 et 0,60) ; à la suite de l'injection 0,60, le malade constate l'apparition d'une éruption qui débute au visage et s'étend bientôt à tout le tégu-

ment. Elle est constituée par des éléments érythématopapuleux très saillants et fortement infiltrés, prurigineux. Il est à noter que lors de l'apparition des premiers éléments de cette éruption, les accidents génitaux étaient complètement cicatrisés. On arrête le traitement arsénical, et on commence une série d'injections de sels insolubles de bismuth, qui entraînent rapidement la disparition de l'éruption cutanée (l'éruption est survenue après le 0,45, mais le malade n'en signale l'existence qu'après avoir reçu la dose de 0,60).

Epreuve biologique :

Sensibilisation passive du cobaye (à l'aide de sérum du malade provenant d'une prise de sang faite 72 heures auparavant et conservé à la glacière).

Deux cobayes sont mis en expérience : *le premier* est d'abord inoculé avec 1 cc. de sérum du malade, par voie intracardiaque. Il n'accuse aucun trouble à la suite de cette injection.

Vingt minutes après, il reçoit, par la voie intracardiaque, une injection de 0,50 cc. d'une dilution de novar (0,15 de novar dans 30 cc. de sérum physiologique) ; aucune réaction consécutive.

Le deuxième cobaye est préparé de la même façon que le premier, et ne présente aucun trouble après l'injection première de sérum du malade. *Vingt minutes après*, il est inoculé par voie intracardiaque avec 0,50 cc. de la même dilution de novar. Il présente alors du prurit nasal, une légère dyspnée pendant les 3 minutes qui suivent l'injection seconde. Il se rétablit rapidement. Il est sacrifié, et l'on constate, à l'autopsie, l'existence d'un vaste hémopéricarde et d'un hémothorax (l'injection intracardiaque seconde avait dû être pratiquée à 4 reprises). Il est à noter que ces hémorragies ne s'étaient traduites par aucun trouble, chez le cobaye en expérience.

L'épreuve est donc *négative*.

OBSERVATION N° XXIII

(Service de Dermatosyphiligraphie des Chazeaux, du D^r GATÉ).

Syphilis primaire; à la suite de trois injections très rapprochées de novarsenobenzol, apparition de signes généraux graves et d'une éruption rubéoliforme.

Epreuves biologiques :

Cuti et intradermo-réactions : négatives.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Gui... Rosa, 21 ans, est hospitalisée à la salle Diday (hôpital des Chazeaux), le 3 octobre 1930, pour un chancre syphilitique de la grande lèvre droite, diagnostiqué cliniquement et bactériologiquement.

La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative.

Cette malade reçoit trois injections intraveineuses successives de 914 : le lundi, 0 gr. 30 ; le samedi, 0 gr. 45 ; le mardi, 0 gr. 60.

A la suite du 45, la malade avait eu des céphalées, des courbatures, une poussée thermique à 39°.

Dans la soirée du jour où elle reçoit la dose de 0 gr. 60, la température monte à 41°, la malade a des vomissements et de violentes céphalées. Le lendemain, elle présente une éruption généralisée, ne respectant que la paume des mains, d'aspect rubéoliforme, non prurigineuse, s'accompagnant d'œdème de la face.

L'éruption disparaît en quatre jours, sans desquamation ni séquelles.

Epreuves biologiques :

1°) *Après la disparition de la réaction cutanée :* on pratique une *cuti* et une *intradermo-réactions* avec une solution de novarsénobenzol dans l'eau bidistillée, à 1 % ; ces épreuves se montrent *négatives*.

2°) *Epreuve de la sensibilisation passive :*

Deux cobayes sont préparés par injection intracardiaque de 1 cc. 50 de sérum de la malade ; ces injections sont bien tolérées.

Vingt minutes après, chaque cobaye est alors éprouvé par une injection déchaînante intracardiaque de 0 cc. 50 d'une solution de 914 à 0,50 % dans du sérum physiologique.

A la suite de cette injection seconde, les cobayes en expérience ne présentent aucun trouble particulier ; l'épreuve est négative.

OBSERVATION N° XXIV

Syphilis primaire ; traitement au novarsénobenzol ; « érythème du neuvième jour » ; disparition de l'éruption avec la continuation du traitement.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : positive.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Fa..., âgé de dix sept ans, vient à la consultation de dermatosyphiligraphie de l'Antiquaille, le 11 avril 1931. Il est porteur d'un accident primitif du sillon balano-préputial. Il reçoit, ce même jour, une première injection de novarsénobenzol (0 gr. 15) ; le 14, on lui injecte la dose suivante (0 gr. 30) qui, comme la première, est parfaitement tolérée ; le 18, il reçoit une injection de 0 gr. 45. Le lendemain de cette dernière, c'est-à-dire neuf jours après la première, on note l'apparition d'un érythème généralisé rubéoliforme : il a débuté d'une façon symétrique, à la face dorsale des mains, puis s'est peu à peu étendu aux membres supérieurs, atteignant bientôt la face, le tronc et les membres inférieurs. Les éléments sont particu-

lièrement confluent à la face et aux membres. Par contre, sur le thorax et l'abdomen, ils sont beaucoup plus discrets et séparés par de vastes zones de peau saine. Cette éruption s'accompagne de céphalées, de rougeur des conjonctives, de larmoiement, d'œdème des lèvres ; il n'y a pas de signes généraux ni d'énanthème bucco-pharyngé. Il existe un léger prurit. En deux jours, l'éruption a complètement disparu. Le 24, on injecte une dose de 0 gr. 60 de médicament ; deux heures après, on note l'apparition d'une éruption semblable à la précédente, débutant par les mains, et ayant les mêmes localisations. Le lendemain, il n'y a plus de trace de réaction cutanée. Il faut signaler qu'à ce moment, l'accident génital était à peu près complètement cicatrisé. Cinq jours après, le malade reçoit une nouvelle dose de médicament qui ne provoque aucune réaction notable.

Epreuves biologiques :

1) *Réactions cutanées* : Au moment de l'éruption, on pratique, avec une solution de novarsénobenzol à 1 %, une *cuti* et une *intradermo-réaction* ; 24 heures après, la cuti-réaction est négative ; par contre, l'intradermo-réaction est nettement positive, constituée par une papule ortiée entourée d'une zone érythémateuse.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (avec du sérum provenant d'une prise de sang, prélevé au moment de l'éruption et conservé à la glacière pendant 24 heures).

Quatre cobayes sont mis en expérience (animaux de petite taille) ; le sérum employé est hémolysé. Deux cobayes sont inoculés par voie intracardiaque, avec 0,50 cc. de sérum du malade. Le premier présente, quelques instants après l'injection des convulsions, et meurt rapidement. Le second (cobaye n° 2), trois minutes après l'injection, fait un choc anaphylactique typique, reste en état de mort apparente plusieurs minutes, et se rétablit complètement.

Le sérum du malade paraissant très toxique, les deux autres cobayes (n° 3 et 4) sont inoculés par voie intracardiaque avec

0,50-cc. d'une dilution de sérum sensibilisant dans du sérum artificiel. Les animaux présentent une légère dyspnée après cette inoculation.

On attend vingt minutes.

Après ce délai, chacun des trois cobayes restants reçoit une injection seconde intracardiaque de 0,50 cc. d'une dilution de novar à 0,50 % dans du sérum artificiel.

Le cobaye n° 2 et le cobaye n° 3 ne présentent aucun trouble à la suite de cette injection déclenchante. (Le cobaye n° 2 avait présenté un choc typique après l'injection de sérum du malade).

Mais *le cobaye n° 4* fait, deux minutes après l'inoculation seconde, un choc des plus nets, et meurt en dix minutes. (Il avait été inoculé avec une dilution de sérum du malade).

L'épreuve est donc *positive*.

OBSERVATION N° XXV

(publiée par MM. GATÉ, THIERS, CHARPY et P. CUILLERET).

Lichen plan apparu un mois après un traitement par l'acide arsénieux. Erythrodermie provoquée par deux injections d'acétylarsan.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : positive.

Intradermo-réaction : positive.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Br... Anaïs, âgée de 40 ans, est envoyée à la consultation de Dermatologie des Chazeaux (hôpital de l'Antiquaille, service du Dr GATÉ, n° 3468), pour une éruption généralisée datant d'un mois environ. Il s'agit d'un lichen plan typique, pour lequel on institue un traitement arsénical par injections

intramusculaires d'acétylarsan. Il faut signaler que la malade a toujours eu une bonne santé, qu'elle a présenté seulement une crise d'asthme, il y a six ans.

Le 30 octobre, elle reçoit sa première injection. Trois jours après, elle voit apparaître de l'œdème des pieds et des jambes, sans phénomènes généraux, ni albuminurie. Le 4 novembre, elle reçoit une deuxième injection de médicament. Le lendemain, apparition d'œdème des membres inférieurs et de phlyctènes sur le dos des pieds, en même temps que l'éruption de lichen change d'aspect, devient très rouge et provoque une sensation de brûlure intense. Les jours suivants, les bulles se multiplient et la malade se fait hospitaliser.

On l'examine le 7 novembre 1930, et l'on constate :

Une érythrodermie généralisée, accompagnée d'une éruption de bulles volumineuses au niveau des pieds, des jambes et des avant-bras, et de petites vésicules sur le reste du corps. Il n'y a pas de température ni albuminurie.

Il est à noter qu'à deux reprises la malade a ingéré un fortifiant à base d'arséniate de soude, il y a un an et un mois avant l'apparition du lichen.

Epreuves biologiques :

1) *Réactions cutanées : Cuti-réaction* (pratiquée avec une dilution de 0,50 cc. d'acétylarsan dans 10 cc de sérum artificiel, 3 semaines après la guérison de la malade) : très positive (au bout de 24 heures).

Intradermo-réaction, faite dans les mêmes conditions, le même jour, avec la même dilution de médicament : positive.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (faite au cours de l'érythrodermie).

a) *Avec du sérum sanguin* de la malade.

Un cobaye reçoit dans le cœur une injection première de 1 cc de sérum de la malade qu'il supporte sans incident.

Vingt minutes après, il est inoculé par voie intracardiaque avec 0,50 cc. d'une dilution d'acétylarsan (1 cc. de médicament dans 20 cc. de sérum physiologique) ; quelques minutes

après cette dernière injection, l'animal présente une dyspnée vive, puis de la parésie du train postérieur avec miction sans convulsions ; la dyspnée s'atténue peu à peu et le cobaye guérit.

Un cobaye témoin avait bien supporté au préalable une injection unique intracardiaque de 0,50 cc. de la solution du médicament précédemment utilisée.

b) *Avec de la sérosité retirée des phlyctènes* (dans laquelle on a pu mettre en évidence, par la méthode de Cribier, des traces d'arsenic).

On utilise la même solution de médicament antigène que dans l'expérience précédente, où elle fut bien tolérée par le cobaye témoin.

Deux cobayes sont sensibilisés par injection intracardiaque respectivement de 1,50 cc. et 0,50 cc. de sérum de la malade. Les animaux ne présentent aucun accident à la suite de cette première inoculation.

Vingt minutes après, chaque cobaye reçoit une injection seconde de 0,50 cc. de la solution de médicament antigène. L'un ne présente aucun incident consécutif, mais on n'est pas certain d'avoir poussé la deuxième injection dans le cœur.

Le deuxième cobaye, au contraire, quelques minutes après l'injection déchaînant, présente des secousses généralisées, analogues à des frissons, de l'éternuement, puis on voit s'installer une dyspnée assez vive, et bientôt une petite crise convulsive dont l'animal se rétablit vite. Finalement, il guérit complètement de ses troubles.

L'épreuve est *positive*.

OBSERVATION N° XXVI

(due à l'obligeance de M. le Dr BÉRIEL).

Syringomyélie. Eruption scarlatiniforme avec un placard local après la 6^e piqûre d'arsylène, chez une mala-

de ayant bien supporté un traitement antérieur au cacydylate de soude, mais ayant présenté une éruption rubéoliforme après six injections d'acétylarsan.

Epreuves biologiques (à l'arsylène).

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Fa... Marie, âgée de 34 ans, est admise à l'hôpital Saint-Pothin, dans le service de Neurologie du Dr BÉRIEL, pour des troubles trophiques des pieds, sous la dépendance d'une syringomyélie évoluant depuis une dizaine d'années. Pendant son séjour à l'hôpital, on lui fait un traitement arsénical sous forme d'injections d'« arsylène », à raison d'une ampoule par jour, par voie sous-cutanée. Ce traitement est bien supporté jusqu'à la cinquième injection.

A la suite de la sixième piqûre, on voit apparaître, autour du point d'injection (face externe de la cuisse gauche), un placard large d'une paume de main, douloureux, saillant, œdémateux, dur, non prurigineux.

Le lendemain, on pratique la septième injection, mais cette fois par voie intramusculaire ; elle n'est suivie d'aucune réaction. On pratique alors l'injection de la huitième dose sous-cutanée et l'on voit apparaître à nouveau autour du point d'injection un placard surélevé érythémateux et dur, d'allure très inflammatoire. Le lendemain, on constate l'apparition d'une éruption généralisée à tout le corps, légèrement prurigineuse ; elle a débuté par les bras, puis s'est étendue progressivement à la face, et à tout le tégument. Il s'agit d'une éruption scarlatiniforme dans l'ensemble, érythémateuse avec une piqueté rouge d'une teinte plus foncée. Il n'y a pas de température et les urines sont normales. A la suite de la cessation du traitement, cette réaction cutanée disparaît en quelques jours.

En interrogeant la malade, on apprend les faits suivants : il y a plusieurs années, elle a reçu de nombreuses séries d'injections sous-cutanées de cacodylate de soude (dont l'une de 15 injections consécutives), sans aucun accident général ou local, sauf quelques coliques apparues à la fin de l'une des séries. Le deuxième fait est plus important à noter encore : il y a deux ans, la malade a reçu six injections sous-cutanées d'acétylarsan qui ont provoqué l'apparition d'une éruption rubéoliforme, surtout marquée aux bras et aux jambes ; elle disparut en trois jours, après suppression du traitement arsénical.

Epreuves biologiques (faites au moment de l'éruption).

1) *Réactions cutanées :*

a) *Cuti-réaction* (pratiquée avec une solution d'arsylène à 1 %) : négative.

Intradermo-réaction (avec la même solution d'antigène) : négative.

b) *Cuti-réaction* (avec une solution de 0,50 cc. d'acétylarsan dans 10 cc. de sérum artificiel) : négative.

Intradermo-réaction (avec la même solution d'antigène) : négative.

2) *Epreuve de sensibilisation passive du cobaye* (arsylène) :

Trois cobayes sont préparés par inoculation intracardique respective de 1 cc. de sérum de la malade (prise de sang effectuée 48 heures auparavant et sérum conservé à la glace).

Deux cobayes meurent en quelques instants, à la suite de cette première injection, par le fait de la toxicité immédiate du sérum.

Le troisième supporte sans accident cette première inoculation sensibilisante. Vingt minutes après, il reçoit dans le cœur une injection seconde de 0,50 cc. d'une solution d'arsylène (1 cc. de médicament dans 30 cc. de sérum artificiel).

Quelques minutes après, l'animal a des convulsions, suivies

de chutes répétées sur le côté droit. Entre chaque crise, il a de la dyspnée et le poil hérissé.

Au bout de trente minutes, le cobaye est sacrifié et l'on constate l'existence d'un hémopéricarde.

OBSERVATION N° XXVII

(due à l'obligeance de M. le D^r BÉRIEL)

Paralysie générale. Réaction cutanée érythémateuse avec œdèmes, suivie d'ictère, après la douzième injection de stovarsol.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Bu..., âgée de 38 ans, est admise dans le service de Neurologie de l'hôpital St-Pothin (D^r BÉRIEL), le 17 octobre 1930, pour une paralysie générale avec examen confirmatif du liquide céphalo-rachidien.

La malade reçoit, comme traitement, une série de douze injections intraveineuses de stovarsol. Jusqu'à la dixième injection, il n'y a aucune réaction spéciale à noter. Cette dernière provoque quelques vomissements, mais la suivante est parfaitement tolérée. La douzième injection est faite le 18 novembre. Le 20, on constate l'apparition d'une réaction cutanée généralisée, survenue dans la nuit du 19 au 20. Il s'agit d'un exanthème qui a débuté sur le thorax et s'est ensuite étendu aux membres supérieurs, à l'abdomen, et aux membres inférieurs, tout en respectant la face. Cette éruption est rubéoliforme sur les membres inférieurs, scarlatiniforme sur le reste du corps; elle est plus marquée aux plis de flexion; elle n'est pas prurigineuse et elle s'accompagne d'un énanthème buccal, et d'une légère poussée thermique à 38,5 le 24 novem-

bre. On note, les jours suivants, l'apparition d'un œdème qui débute par le membre supérieur gauche, et s'étend ensuite à droite et aux membres inférieurs, avec oligurie surtout marquée le 24 ; les urines sont foncées sans sucre ni albumine ni acétone, mais contiennent en abondance des sels et des pigments biliaires. La malade en effet présente à ce moment un ictère généralisé.

Le 29, le taux d'urée dans le sang est de 0 gr. 40 par litre, le coefficient de Maillard est de 14,7 ; 15 jours après, ce dernier était retombé à 8,8.

Peu à peu, on constate la disparition progressive de l'œdème et de l'ictère. Il se produit une abondante desquamation à grands lambeaux sur le thorax et les membres supérieurs, furfuracée aux membres inférieurs. On note en outre une légère amélioration psychique. Il s'agit, en somme, d'une malade qui, atteinte de paralysie générale, a présenté, à la suite d'un traitement arsénical par 12 injections intraveineuses de stovarsol, une érythrodermie avec ictère.

Quelques jours avant la deuxième injection, la malade aurait ingéré six comprimés en deux jours d'un produit mercuriel.

Epreuves biologiques (faites au moment de la desquamation).

1°) *Réactions cutanées : Cuti-réaction* (pratiquée avec une solution de stovarsol dans du sérum artificiel à 1 gr. pour 60) : négative.

Intradermo-réaction (pratiquée avec la même solution de médicament antigène) : négative.

2°) *Sensibilisation passive du cobaye.*

Trois cobayes sont mis en expérience. Le premier est préparé par une injection intracardiaque de 1 cc. de sérum de la malade. Les deux autres sont sensibilisés, également par voie intracardiaque, avec 1,20 cc. du même sérum. L'un d'eux n'a probablement reçu l'injection dans le cœur, mais plus vraisemblablement dans le parenchyme pulmonaire.

Vingt minutes après, ayant bien supporté cette première

inoculation, ce dernier reçoit, par voie intracardiaque, 0,50 cc. d'une solution de stovarsol dans du sérum artificiel à 1 pour 60. Aucun phénomène particulier ne s'en suit ; le *premier cobaye* (sensibilisé avec 1 cc. du sérum de la malade) n'a aucune réaction après l'injection sensibilisante. *Vingt minutes après*, il reçoit dans le cœur une injection seconde de 0,50 cc. de solution antigène qui ne provoque chez lui aucune manifestation spéciale.

Le *troisième animal*, qui a bien toléré l'injection sensibilisante de sérum, reçoit, *vingt minutes après*, une injection intracardiaque déchaînannte de 0,50 cc. de solution de médicament antigène. Cette dernière est à peine terminée que l'animal fait une brusque crise convulsive et meurt moins d'une minute après l'inoculation seconde. A l'autopsie, on trouve un hémothorax.

L'épreuve est *négative*.

OBSERVATION N° XXVIII

(due à l'obligeance de MM. les D^{rs} LARRIVÉ et MESTRALLET.)

Paralysie générale ; érythrodermie post-stovarsolique à répétition.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermoréaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Fa..., atteint de paralysie générale, est traité par le *stovarsol* : à la suite d'une première série d'injections (3 par semaine, par voie intramusculaire, dose totale 21 gr.), ce malade présente des accidents cutanés généralisés, constitués par une érythrodermie, avec forte température, œdèmes, sans albuminurie. La guérison est longue, mais progressive et complète. Quelque temps après, le traitement au stovarsol est

repris, et bien toléré jusqu'à la dose de 21 gr. A ce moment, on voit survenir une nouvelle érythrodermie, qui, elle aussi, a évolué vers la guérison complète.

Epreuves biologiques (faites après guérison de la 2^e éruption).

1) *Réactions cutanées* (avec une solution de stovarsol à 1 % dans du sérum physiologique) :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative. Au bout de 24 heures.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* :

Le sang est prélevé au malade 24 heures auparavant et conservé à la glacière.

L'antigène est une solution de stovarsol à 1 gr. pour 60 dans du sérum physiologique.

Trois cobayes sont mis en expérience:

Deux ne présentent aucune manifestation anormale, tant après l'injection première intracardiaque de sérum du malade, qu'à la suite de l'inoculation déclenchante par voie cardiaque de la solution antigène.

Quant au troisième, après l'injection première intracardiaque de sérum du malade, il fait un choc presque immédiat, avec dyspnée violente, et mort lente en 10 minutes. A l'autopsie, on trouve un hémopéricarde.

L'épreuve est donc négative.

OBSERVATION N° XXIX

(due à l'obligeance de MM. les D^{rs} LARRIVÉ et MESTRALLET.)

Paralysie générale ; réaction cutanée localisée, consécutive à un traitement stovarsolique.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : négative.

Bru... est en traitement à la Maison de Santé de St-Jean-de-Dieu pour une paralysie générale. A la fin d'une série d'injections de *stovarsol* (dose totale 21 gr.), on voit apparaître, au niveau de la partie supérieure de la cuisse gauche, une éruption très prurigineuse, formée d'éléments bien distincts, papuleux, érythémato-squameux, ayant les dimensions d'une grosse lentille. Il n'existe aucun autre élément anormal sur le reste du tégument.

Epreuves biologiques (faites au cours de l'éruption) :

1) *Réactions cutanées* :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Au bout de 24 heures (avec une solution de *stovarsol* à 1 %).

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (faite au même moment).

Le sang est prélevé au malade 24 h. auparavant et conservé à la glacière.

Le liquide antigène est une solution de *stovarsol* à 1 gr. pour 60 cc. de sérum artificiel.

Trois cobayes sont mis en expérience :

Le premier, après avoir reçu, par voie intracardiaque, une injection de 1 cc. de sérum du malade, présente un choc des plus nets, puis se rétablit.

Vingt minutes après, on pratique l'injection seconde déclenchante (0,50 cc. de liquide antigène) : elle est suivie d'un choc, avec convulsions, paralysie du train postérieur, et mort. *L'autopsie* montre l'existence d'un hémopéricarde.

Les deux autres cobayes ne réagissent pas à l'injection première, intracardiaque, de sérum de malade, ni à l'injection seconde intracardiaque de solution antigène.

L'épreuve est donc négative.

OBSERVATION N° XXX

(due à l'obligeance de MM. les D^{rs} LARRIVÉ et MÆSTRALLET.)

Paralysie générale ; érythrodermie post-stovarsolique.

Epreuves biologiques :

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Sensibilisation passive du cobaye : positive.

Mon... est traité à la Maison de Santé de St-Jean-de-Dieu, pour une paralysie générale. Il reçoit une série d'injections intramusculaires de *stovarsol*, à raison de trois par semaine, jusqu'à concurrence d'une dose totale de 21 gr. de médicament. Quelques jours après la dernière injection, on note l'apparition de prurit, puis d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse, avec œdèmes des membres inférieurs, et du membre supérieur gauche —, il n'y a pas d'albuminurie, ni de signes généraux.

Cette dermatose évolue spontanément vers la guérison, en quelques semaines, avec desquamation abondante des téguments, et persistance de l'œdème à la main gauche.

Epreuves biologiques (faite 15 jours après la guérison de l'éruption) :

1) *Réactions cutanées* (pratiquées avec une solution de *stovarsol* à 1 % dans du sérum physiologique):

Cuti-réaction : négative.

Intradermo-réaction : négative.

Au bout de 24 heures.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* (épreuve faite à la même époque que les précédentes, avec le sérum du malade, provenant d'une prise de sang, prélevé vingt-quatre heures auparavant, et conservé à la glacière).

Le liquide antigène est constitué par une solution de stovarsol à 0 gr. 50 pour 30 cc. de sérum physiologique.

Deux cobayes sont mis en expérience.

L'épreuve est *positive*.

OBSERVATION N° XXXI

Syphilis datant de 7 ans ; polyintolérance médicamenteuse (novarsénobenzol, bismuth, cyanure de mercure, acétylarsan).

Epreuves biologiques :

Cuti-réactions (aux novar, bismuth et mercure : négatives.

Intradermo-réactions (aux novar, bismuth et mercure) : négatives.

Sensibilisation passive du cobaye : positive (pour les 3 médicaments, novar, bismuth, mercure).

Jà... est traitée, depuis 1924, à la consultation externe du service du Dr GATÉ (n° 1891) pour la syphilis, d'abord au *novarsénobenzol* qui est bien toléré pendant plusieurs années, au cours desquelles la malade suit régulièrement son traitement. En 1929, on doit l'interrompre, en raison de l'apparition d'un *ictère*. On institue alors une thérapeutique au *bismuth* ; la malade en reçoit huit injections, après lesquelles survient une éruption purpurique des membres inférieurs. On arrête le traitement.

Dans la suite, la malade reçoit quelques injections de *cyanure de mercure*, que l'on ne peut continuer, à cause de l'existence de signes d'intolérance. On essaie alors l'*acétylarsan*

(mars 1931), dont la 1^{re} injection détermine des nausées, vomissements, diarrhées et céphalées.

Epreuves biologiques (faites en mars 1931) :

1) *Réactions cutanées* :

Cuti-réaction : négative au novarsénobenzol (avec une solution de novar à 1 %).

négative au bismuth (avec une solution de bismuth obtenue en diluant 1 cc. de tartro-Bi Roche dans 30 cc. de sérum physiologique).

négative au mercure, avec une solution de cyanure de mercure à 1 p. 500 (0gr. 01 dans 5 cc. de sérum physiologique).

Intradermo-réactions :

avec les mêmes solutions : négatives.

au bout de 24 heures.

2) *Sensibilisation passive du cobaye* :

Douze cobayes sont mis en expérience, en 3 séries, une pour chaque médicament. Chaque animal est sensibilisé par voie intracardiaque, à l'aide d'une injection de sérum de la malade, provenant d'une prise de sang, prélevé 36 heures auparavant et conservé à la glacière.

— Après un délai de 20 minutes, les cobayes sont éprouvés respectivement avec des solutions de médicaments en cause (0,50 % pour le novar ; 1 0/00 pour le cyanure de Hg ; 1 cc. pour 30 cc. pour le bismuth).

— On obtient, dans chaque série, des résultats positifs : la malade est donc une « polysensibilisée » au novarsénobenzol, au bismuth et au cyanure de Hg.

Nous donnons ci-dessous le tableau qui résume les observations précédentes.

ANTIGÈNE		NATURE DES ACCIDENTS	DATE D'APPARITION	SENSIBILISATION PASSIVE COBAYE	CUTI- RÉACTION	INTRA- DERMO- RÉACTION
1° Salicylate de soude	I.	éruption	35 jours (t)	O	»	»
	II.	éruption	8 jours (t)	+	O	»
	III.	choc	1 ^{re} injection (p)	O	O	O
2° Cyanure de mercure	IV.	urticaire	1 ^{re} injection (p)	++	O	»
	V.	accidents intestinaux.	4 ^e injection (p)	+	»	»
	VI.	accidents intestinaux.	4 ^e injection (p)	O	+	++
	VII.	accidents intestinaux	1 ^{re} injection (p)	O	O	++
3° Bismuth	VIII.	éruption	6 ^e injection (t)	O	»	»
	IX.	grippe	1 ^{re} injection (p)	++	»	O
	X	grippe	1 ^{re} injection (p)	+	»	»
4° Encens mâle	XI.	éruption	1 ^{er} cataplasme (p)	O	++	»
5° Chloral	XII.	éruption	précoce	O	O	O
6° Iodure de potassium	XIII.	œdème facial	1 ^{re} injection (p)	?	»	»
7° Novarsenobenzol Billon	XIV.	crise nitritoïde	5 ^e injection (t) (2 ^e série)	O	»	»
	XV	crise nitritoïde	6 ^e injection (t) (1 ^{re} série)	+	»	»
	XVI.	crise nitritoïde	3 ^e injection (p) (2 ^e série)	+	»	+
	XVII.	ictère	3 ^e injection (p) (1 ^{re} série)	+	+	+
	XVIII	intolérance	3 ^e injection (p) de chaque série	?	O	O
	XIX	érythrodermie	tardif	O arsenic	»	O
	XX.	érythrodermie	9 ^e injection (t)	+	+	+
	XXI.	éruption érythémato-bulleuse.	1 ^{re} injection (p)	+	O	+
	XXII.	éruption papuleuse	3 ^e injection (p)	O	»	»
	XXIII.	éruption rubeoliforme	3 ^e injection (p)	O	O	O
	XXIV.	érythème du 9 ^e jour	3 ^e injection (p)	+	O	+
8° Acetylarsan	XXV.	érythrodermie	2 ^e injection (p)	+	+	+
9° Arsylène	XXVI.	éruption scarlatiniforme	8 ^e injection (t)	+	O	O
10° Stovarsol	XXVII.	érythrodermie	12 ^e injection (t)	O	O	O
	XXVIII.	érythrodermie	fin de traitement (t)	O	O	O
	XXIX.	éruption localisée	fin de traitement (t)	O	O	O
	XXX.	érythrodermie	fin de traitement (t)	+	O	O
11° Polyintolérance (As, Bi. Hg)	XXXI.	ictère-éruption	(t)	+	O	O

CHAPITRE V

Allergie et accidents chimiothérapiques.

Historique.

Les accidents médicamenteux que nous avons observés : crise nitritoïde, grippe bismuthique, ictère thérapeutique des syphilitiques ; intolérance ; réactions intestinales mercurielles ; œdème iodique ; réactions cutanées. — Discussion des diverses pathogénies.

Rôle de l'allergie dans ces différents cas. — Intérêt thérapeutique.

Intrication des pathogénies.

Particularités et inconnues de l'allergie médicamenteuse.

§ 1. — EVOLUTION GÉNÉRALE DES IDÉES SUR LE RÔLE DE L'ALLERGIE DANS LES ACCIDENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE.

Nous n'avons nullement l'intention de faire un historique, même imparfait, des différents travaux qui ont essayé de mettre en évidence le rôle de l'allergie dans la pathogénie des accidents médicamenteux. Nous nous

contenterons simplement de schématiser en quelques mots l'évolution des idées.

De tout temps, on avait été frappé par l'existence d'accidents atypiques que pouvaient provoquer la plupart des médicaments connus. Tantôt en effet il y avait une disproportion manifeste entre la dose de médicament et l'apparition des accidents : on parlait alors d'*idiosyncrasie* ; tantôt on était surpris de voir que l'accident médicamenteux ne revêtait pas l'allure de ceux qu'il provoque habituellement, et on se contentait d'enregistrer le fait sans tentative d'explication.

Mais en 1902, PORTIER et RICHET démontrent l'existence de l'*anaphylaxie*, c'est-à-dire d'une hypersensibilité à une substance, provoquée par une première mise en contact de celle-ci avec l'organisme. Assez rapidement, on saisit l'analogie qui existe entre ces données nouvelles, et les faits déjà connus d'idiosyncrasie : la théorie anaphylactique de certains accidents médicamenteux était née. Les premiers auteurs, qui eurent le mérite de la formuler, plus ou moins explicitement, furent BILLARD et MALTET; en mars 1907, ils rapportèrent l'observation d'un stagiaire en pharmacie, sensibilisé à l'inhalation d'*herbes pharmaceutiques*. Puis BRÜCK, en 1910, fournit les premières observations d'hypersensibilité à l'*antipyrine* et à l'*iodoforme*. Ultérieurement, d'innombrables travaux furent publiés, parmi lesquels il faut citer plus spécialement ceux de PAGNIEZ, ACHARD et FLANDIN, TZANCK, Widal et son Ecole.

Le succès de l'explication anaphylactique fut tel que ses partisans devenus trop nombreux en élargirent démesurément les bornes, et surtout ne surent pas exiger

des critères suffisamment précis pour admettre la pathogénie à la mode : ainsi la plupart des observations publiées ces dernières années sont loin d'emporter la conviction et justifient les réactions violentes de certains cliniciens, comme MILIAN, contre une théorie devenue sans valeur parce qu'elle était admise sans discussion comme sans preuve suffisante. Le succès du « biotropisme » s'explique surtout par cette réaction nécessaire.

Actuellement, on entre dans une période de critique et de maturation, dont PASTEUR-VALLERY-RADOT est l'artisan. Il a lumineusement exposé les distinctions nécessaires entre les différents états de sensibilisation, et la valeur des critères de la sensibilité anaphylactique. On trouvera aussi des données particulièrement intéressantes dans le traité de ZUNZ.

§ 2. — ETUDE ANALYTIQUE DE LA PATHOGÉNIE DES DIFFÉRENTS ACCIDENTS.

C'est en nous inspirant des idées exposées par PASTEUR-VALLERY-RADOT et par ZUNZ que nous allons pouvoir étudier nos résultats, en nous limitant strictement à ceux qui nous sont personnels. Pour rester cliniques, *nous classerons nos observations d'après le type symptomatique des accidents observés*, plutôt que d'après l'antigène médicamenteux qui les a provoqués. Nous étudierons donc successivement :

La crise nitroïde et le choc médicamenteux ;

La grippe métallique ;

L'ictère thérapeutique des syphilitiques ;
L'intolérance ;
Les réactions intestinales mercurielles ;
L'œdème iodique ;
Les réactions cutanées.

I. CRISE NITRITOÏDE ET CHOC MÉDICAMENTEUX. — On sait qu'après l'injection (intraveineuse habituellement, mais parfois intramusculaire) d'un certain nombre de médicaments, on peut voir survenir des phénomènes de collapsus avec hypotension, et des symptômes viscéraux divers, dont l'ensemble prend le nom de *crise nitritoïde*, lorsqu'ils sont déclenchés par un médicament utilisé dans la thérapeutique antisyphilitique (arsenic, bismuth, mercure). Nous croyons parfaitement légitime de grouper dans le même paragraphe les troubles dits « accidents de choc » et ceux dits « crise nitritoïde », car leur symptomatologie est rigoureusement la même. Pour se convaincre de cette identité séméiologique, il suffit de se rappeler les accidents que l'on a pu personnellement observer, ou de comparer notre observation (n° III) de choc par le salicylate de soude avec la description classique de la crise nitritoïde.

La pathogénie de ces phénomènes a donné lieu à de nombreuses discussions, qui ont été plus spécialement développées à propos des accidents de la chimiothérapie antisyphilitique. Ce qui s'explique facilement, car ces réactions sont particulièrement fréquentes avec les agents médicamenteux utilisés chez les spécifiques, quelle que soit la raison de cette fréquence. On a pro-

posé différentes théories qui, au fond, peuvent être ramenées à deux types.

A) *Théorie de Milian et Juster*, — MILIAN, qui eut le mérite de décrire minutieusement la crise nitritoïde des arsénobenzènes, rejette expressément l'intervention de l'anaphylaxie et du choc. Il admet que la crise nitritoïde s'explique par deux facteurs : un facteur humoral et un facteur « ectasophile ».

Le *facteur humoral* est constitué par l'insuffisante alcalinité des humeurs. Elle empêcherait la neutralisation complète du 606 qui se transformerait en un composé intermédiaire, le « para-606 », provocateur de la crise nitritoïde, et dont MILIAN pousse la précision jusqu'à en donner la formule chimique. Les preuves que fournit cet auteur sont les suivantes : *in vitro*, une solution de néosalvarsan est précipitée par l'adjonction d'acide chlorhydrique ; l'injection intraveineuse de soude diluée empêche ou prévient la crise nitritoïde ; enfin, GAUTRELET, dosant l'alcalinité du sang, par une méthode titrimétrique, a constaté que les intolérants sont des sujets dont le sang est acide.

Le *facteur ectasophile* est représenté par l'aptitude que possède le sujet à faire des crises vasodilatatrices ; elle est elle-même sous la dépendance à la fois du système végétatif et des surrénales.

L'intervention des surrénales est prouvée, d'après MILIAN, par l'hypotension qui accompagne la crise, l'asthénie qui la suit, la possibilité de mettre en évidence la ligne blanche de Sargent au moment de la crise, le fait qu'elle s'accompagne souvent de diarrhée et de vo-

misements, à la manière des insuffisances surrénales aiguës, l'extraordinaire tolérance des sujets en crise à l'adrénaline, qui montre que, chez eux, le taux de l'adrénalinémie doit être particulièrement bas, et enfin, l'effet habituellement curatif de ce médicament.

L'intervention du système végétatif a été peu étudié par MILIAN. Il admet que les arsénobenzènes, sympathicotropes, inhiberaient de ce fait la fonction vasoconstrictive du sympathique. Il fournit, comme argument, l'existence de crises nitritoïdes localisées à un territoire nerveux donné, et, en particulier, il interprète la salivation que peut provoquer l'injection d'arsénobenzène, avec ou sans crise nitritoïde, comme une excitation élective de la corde du tympan. JUSTER, négligeant le facteur humoral, est revenu ultérieurement sur le rôle du système végétatif indiqué par Milian ; il considère la crise nitritoïde comme une *crise vagotonique* : elle représente une excitation du pneumogastrique avec paralysie du sympathique, et JUSTER fournit comme preuve, que, chez les sujets intolérants aux arsénobenzènes, le réflexe oculo-cardiaque est habituellement très exagéré.

Tel est le premier type de théorie, dont le défenseur principal, et, pourrait-on dire, unique, a été MILIAN ; les objections que l'on peut faire sont nombreuses. Nous n'insisterons pas sur les objections de technique : le soi-disant « para-606 » est un corps purement théorique, et on n'a jamais fourni la preuve de son existence. Quant aux travaux de GAUTRELET sur l'alcalinité du sang, ils ont été exécutés à une époque où les méthodes modernes de mesure étaient encore inconnues, et ne présentent, de ce fait, qu'une valeur relative. Pour être con-

vaincantes, elles auraient besoin d'être vérifiées par la mesure de la réserve alcaline et du pH. Et il reste d'ailleurs parfaitement possible que ces méthodes plus récentes leur apportent confirmation sans que les idées de MILIAN soient vérifiées. Par contre, les arguments que donne cet auteur en faveur de l'intervention des surrénales ne nous paraissent pas devoir entraîner la conviction. La crise soi-disant nitritoïde ne présente que de bien lointaines analogies avec les accidents provoqués par inhalation de nitrite d'amyle, et il suffit d'avoir pratiqué personnellement quelques expériences sur l'animal pour être frappé par l'analogie véritablement saisissante qui existe entre cet accident et le choc, qu'il s'agisse d'un choc protéique banal, ou d'un choc anaphylactique. D'ailleurs, on sait qu'un tel choc s'accompagne d'hypotension avec paralysie vasomotrice (dont la ligne blanche de Sargent n'est qu'un symptôme), de diarrhée, de vomissements, d'autres phénomènes enfin à localisations viscérales multiples, essentiellement capricieuses suivant les individus. Il suffit, d'ailleurs, de se rappeler les constatations anatomiques faites chez l'animal mort au cours d'un choc pour se rendre compte de l'importance du phénomène de vasodilatation viscérale. De plus, les physiologistes ont montré que le phénomène le plus constant du choc était justement l'hypotension par paralysie vasomotrice. La constatation de ces phénomènes, bien loin de témoigner pour une intervention des surrénales, plaide donc en faveur du choc, quelle que soit l'étiologie de ce dernier (hémoclasie, idiosyncrasie, anaphylaxie).

Quant à l'argument de la valeur thérapeutique de l'adrénaline, il ne présente lui-même pas plus de valeur.

L'adrénaline agit comme substance pharmacodynamique, en tant qu'agent vasoconstricteur, et non pas pour rétablir, à son degré normal, le taux supposé bas d'une adrénalinémie qu'on n'a jamais su mesurer. De même, lorsque MILIAN prétend que les arsénobenzènes sont des agents vasodilatateurs, la pharmacodynamie lui apporte le démenti le plus formel : JUNG ne vient-il pas de démontrer récemment qu'une injection intraveineuse de novarsénobenzol, même à dose considérable, ou bien laisse la tension artérielle intacte, ou bien provoque une légère réaction hypertensive ?

Quant à l'intervention d'un déséquilibre vaguesympathique, nous ne possédons aucun fait qui permette de l'infirmier ou de la confirmer. Elle est loin de nous paraître invraisemblable, car on sait quelles profondes modifications végétatives provoque le choc en général, et on connaît, d'autre part, les travaux de SANTENOISE : il s'est efforcé de démontrer que ce sont les sujets sympathicotoniques qui présentent la moindre résistance aux agressions toxiques ou autres.

B) *Théorie du choc.* — La plupart des auteurs, impressionnés à juste titre par la profonde analogie qui existe entre la crise nitritoïde et le choc, admettent que ce dernier explique cet accident dramatique. Mais, lorsqu'on parcourt la littérature, on se heurte à cette confusion qui a régné jusqu'ici dans la classification des différents chocs. On a exposé la théorie du choc médicamenteux, et plus particulièrement de la crise nitritoïde, suivant *trois modalités* que nous allons étudier :

a) JEANSELME et POMARET ont émis l'hypothèse intéres-

sante du *choc phénolique*, qui n'est applicable qu'aux composés chimiques contenant la fonction phénol. On sait que les corps possédant une telle fonction jouissent de la propriété de précipiter les albumines (dont ils constituent d'ailleurs un véritable réactif), et le précipité ainsi produit est soluble soit dans un excès d'albumine, soit en milieu alcalin. Ces données théoriques permettent de comprendre facilement la conception des auteurs précédents : lorsqu'on pratique une injection d'arsénobenzène à un sujet dont l'alcalinité humorale est normale, il se produit un léger précipité, qui se redissout immédiatement, justement parce que le milieu humoral est légèrement alcalin, et parce qu'il se trouve en présence d'un excès d'albumine. Si, au contraire, le milieu sanguin du sujet traité tend à être acide, ce précipité ne se redissout pas, et il se produit un choc, quelles que soient les explications que l'on fournisse sur la manière dont agit un tel flocculat. C'est *la théorie physique du choc arsénobenzolique*, dû à une précipitation des albumines sous l'influence de la fonction phénol des arsénobenzènes. On voit que ces auteurs admettent, comme MILIAN, une perturbation humorale préalable (acidose), dont l'absence habituelle explique qu'à l'état normal l'injection d'arsénobenzène ne provoque pas la crise nitritoïde.

Cette théorie est particulièrement séduisante. Malheureusement on doit avouer que l'on n'a jamais pu démontrer l'existence d'un tel flocculat dans le sang des sujets présentant une crise nitritoïde, et qu'ici encore les preuves fournies en faveur d'un état d'acidose sont insuffisantes. Etudiant les accidents érythrodermiques, DESAUX et ses élèves, POMARET et BLAMOUTIER auraient

constaté la fréquence d'une *céto-acidose*, qui n'a pas été retrouvée par GONIN.

b) D'autres auteurs ont invoqué la notion d'un *choc hémoclasique* : c'est ainsi que WIDAL, JOLTRAIN et BERNARD ont pu déceler un tel choc après l'injection intraveineuse première de certaines substances cristalloïdes (chlorure de sodium, bicarbonate de soude et arsénobenzol). La théorie du choc phénolique de JEANSELME et POMARET est une modalité particulière de celle qui fait jouer un rôle au choc hémoclasique. Mais nous devons faire remarquer que les expériences déjà citées de JUNG ne sont nullement en faveur d'une crise hémoclasique après injection d'arsénobenzène, et la lacune de la théorie est justement d'être incapable d'expliquer pourquoi certains sujets présentent un choc hémoclasique, alors que d'autres n'en présentent pas.

c) C'est à RAVAUT que revient incontestablement le mérite d'avoir le premier souligné l'analogie qui existe *entre la crise nitritoïde et le choc anaphylactique*. Mais cet auteur n'a fourni aucune preuve biologique de l'existence d'une sensibilisation anaphylactique, et son opinion est restée de ce fait toute théorique. De même GOUGEROT, qui n'a pas étudié spécialement la crise nitritoïde, admet, d'une façon générale, l'intervention de l'anaphylaxie pour expliquer les accidents provoqués par des médicaments tels que les arsénobenzols, le mercure, le bismuth et l'or ; mais cet auteur ne fournit comme preuve de son intervention que les résultats positifs de l'épreuve du choc hémoclasique. Or, comme l'a bien montré PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, cette épreuve permet de déceler des chocs, mais n'indique pas une étiologie

anaphylactique. Nous ne connaissons aucune observation où l'on ait démontré par des preuves biologiques valables le rôle de l'anaphylaxie dans la crise nitritoïde.

Il est classique de formuler contre cette étiologie anaphylactique une objection qui, si elle est vérifiée, serait insurmontable : on n'arrive pas à obtenir expérimentalement, chez l'animal, un état anaphylactique à un antigène chimiquement défini. Mais, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, il semble que cette négation est trop absolue, car, à côté des auteurs qui ont encouru des échecs, (et qui sont la majorité), nous avons vu que quelques expérimentateurs seulement semblaient avoir pu réaliser chez l'animal des états anaphylactiques à des agents chimiquement définis.

Telles sont les théories qui ont été invoquées pour expliquer la pathogénie de cet accident spécial, la crise nitritoïde, ou le choc médicamenteux. Nous avons exposé les arguments qui militaient en faveur de chacune d'elles, les objections qu'on pouvait leur faire, et les lacunes qu'elles présentaient. *Nos observations nous permettent-elles d'apporter à ce sujet des données objectives ?*

Nous voyons que, dans trois cas de crise nitritoïde provoquée par le novarsénobenzol, nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un état de sensibilisation au médicament utilisé. Dans l'observation n° XVI, l'épreuve de la sensibilisation passive et l'intradermo-réaction ont été positives ; dans l'observation n° XV, l'épreuve de la sensibilisation passive a été positive, et nous n'avons pas pu la vérifier par les méthodes cutanées, du fait de l'indocilité du malade. Nous pouvons donc affirmer que certaines crises nitritoïdes s'expliquent par un état de

sensibilisation anaphylactique, et, dans ces cas, cet accident devient un choc symptomatique d'une anaphylaxie au novarsénobenzol.

Dans notre observation n° III, où il s'agissait d'un choc provoqué par le salicylate de soude à la première injection, toutes les méthodes nous ont donné un résultat négatif, et ici nous croyons pouvoir éliminer formellement l'intervention d'un facteur anaphylactique.

Dans l'observation n° XIV, nous n'avons pu faire que l'épreuve de la sensibilisation passive; les résultats ont été également négatifs, mais ce cas n'est pas nettement concluant contre l'intervention d'un état de sensibilisation, car il est très possible qu'une cuti- ou une intradermo-réaction, si elles avaient pu être pratiquées, eussent montré l'intervention d'un tel facteur.

Quoi qu'il en soit, à nous en tenir aux seuls résultats sur lesquels nous puissions fermement tabler, nous concluons que *la pathogénie du choc médicamenteux ou de la crise nitroïde n'est pas univoque :*

tantôt, il s'agit d'un choc lié à une anaphylaxie à l'antigène médicamenteux (obs. n°s XV et XVI).

tantôt, il s'agit d'un choc simple, dont l'étiologie est entièrement indépendante de l'anaphylaxie. Notre observation (n° III) en est une preuve que nous croyons démonstrative: choc par idiosyncrasie, choc sans étiologie.

II. LA GRIPPE MÉTALLIQUE. — Certains métaux lourds (mercure et bismuth surtout), principalement sous la forme utilisée en thérapeutique antisypilitique, peuvent provoquer un syndrome curieux, que ses ressemblances profondes avec la grippe infectieuse ont fait classer sous

le terme de *grippe métallique* : *grippe mercurielle* de FOURNIER, *grippe bismuthique* de GATÉ et H. GARDÈRE. La pathogénie de cet accident n'a pas donné lieu jusqu'ici à une discussion d'ensemble, probablement du fait de sa rareté relative, et de son caractère habituel de bénignité. A comparer les différentes observations, on peut, a priori, proposer plusieurs pathogénies : s'agit-il d'une *réaction d'Herxheimer fébrile* ? Il est très difficile de se prononcer. Pour prendre comme exemple nos observations personnelles rien ne permet d'y penser dans l'observation n° X ; dans l'observation n° IX, la malade avait présenté une réaction d'Herxheimer, puisque les deux premières injections de cyanure de mercure ont provoqué, chez elle, la réapparition de douleurs fulgurantes. Mais au cours de sa grippe bismuthique, la malade a pu se sentir lasse et courbaturée, elle n'a pas présenté réellement de phénomènes douloureux. De plus, les réactions d'Herxheimer fébriles sont plutôt le fait des syphilis récentes, encore que LACAPÈRE ait insisté sur les réactions fébriles provoquées par les arsénos dans les syphilis nerveuses, donc anciennes : or, notre malade était une tabétique fruste. De ce fait une conclusion ferme restait impossible.

S'agit-il d'une *intoxication métallique* ? Nos malades ne présentèrent ni stomatite ni albuminurie, et, dans l'observation (n° IX), la continuation de la thérapeutique aurait dû aggraver la maladie dans l'hypothèse vérifiée d'une intoxication. Par contre, dans l'observation de GATÉ et GARDÈRE, il existait de la stomatite.

S'agit-il d'une *réaction biotrope* ? Certes, il est impossible de fournir une réponse scientifique : le virus

grippal restant inconnu, la preuve bactériologique, la seule irréfutable, manque entièrement. Cependant dans notre observation (n° X), une telle étiologie paraît invraisemblable : le malade n'a jamais eu la grippe. Dans l'observation n° IX, au contraire à condition d'accepter la théorie de MILIAN, la nature biotropique de l'accident paraît évidente : la malade a présenté, un an auparavant, une grippe authentique. Il y eut une symptomatologie si nettement grippale que, spontanément, le lendemain de la première injection, la malade nous a dit « j'ai la grippe ». Enfin, la continuation de la thérapeutique a fait disparaître cette grippe, comme elle le fait, d'après MILIAN, pour les érythèmes « biotropiques » du « neuvième jour ». Bref, cette observation n° IX paraît un remarquable exemple de réaction biotropique, c'est-à-dire du réveil d'une infection ancienne et latente par la chimiothérapie antisypilitique.

Nous n'avons vu soulever nulle part l'hypothèse d'un *état de sensibilisation* pour expliquer la grippe bismuthique.

Les observations que nous rapportons ont montré d'une façon indiscutable que *la grippe bismuthique est, en réalité, une réaction fébrile de sensibilisation à un antigène métallique*. En effet, dans l'observation X, les résultats de la sensibilisation passive, d'abord négatifs avec du sérum prélevé au cours des accidents fébriles, sont devenus ultérieurement positifs, et nous pouvons même souligner que nous avons obtenu avec ce sérum une des plus belles crises anaphylactiques que nous ayons jamais observées. Dans l'observation n° IX, l'épreuve a été positive aussi bien avec le sérum prélevé

après la deuxième injection, c'est-à-dire en pleins accidents, qu'avec le sérum prélevé à la fin du traitement, alors que la malade supportait bien le médicament. De plus l'épreuve de Prausnitz et Küstner a été fortement positive. Nos observations nous permettent donc d'affirmer, par des preuves objectives indiscutables, que, dans nos deux cas, il fallait faire intervenir un état de sensibilisation.

Mais *quelle était l'étiologie de cette sensibilisation ?* Il semble à première vue que l'on puisse parler d'une sensibilisation par idiosyncrasie, les malades ayant fait leur réaction dès le premier contact avec un antigène, le bismuth, qu'ils n'avaient certainement jamais eu l'occasion de rencontrer dans leur existence. Nous ne pouvons cependant pas être affirmatifs. Ces malades avaient subi antérieurement un traitement mercuriel, et il est possible, du fait de la non spécificité des sensibilisations, que ce traitement mercuriel les ait sensibilisés au bismuth. Il aurait fallu, pour pouvoir affirmer, dans ce cas particulier, l'idiosyncrasie, pratiquer les mêmes épreuves en utilisant le mercure comme antigène. Mais il ne faut pas oublier que, si on peut affirmer l'absolue pureté des sels mercuriels, il reste toujours possible que les sels bismuthiques contiennent des traces infinitésimales de mercure. Il faut cependant avouer que le rôle d'une étiologie idiosyncrasique reste tout à fait vraisemblable. A priori, toutefois, lorsque la grippe bismuthique est déclenchée par une deuxième série de bismuth ou par la deuxième injection d'une première série, comme cela se voit dans certaines observations, l'étiologie anaphylactique de la sensibilisation est parfaitement légitime.

Nous concluons que *la grippe médicamenteuse est une fièvre de sensibilisation à un antigène métallique : sensibilisation très vraisemblablement idiosyncrasique dans nos deux cas, mais qui dans d'autres, peut probablement être aussi une sensibilisation anaphylactique.* C'est en multipliant les observations que l'on pourra savoir s'il faut faire intervenir, dans d'autres cas, des pathogénies différentes et tout particulièrement des réactions d'Herxheimer fébriles, le biotropisme nous paraissant jouer un rôle nul, si on en juge par notre observation n° IX où, cliniquement, tout était en faveur du biotropisme, alors que les réactions biologiques ont montré l'intervention d'un état de sensibilisation.

III. L'ICTÈRE THÉRAPEUTIQUE. — On sait que chez un syphilitique traité par le mercure, le bismuth, ou surtout par l'arsenic, on peut voir survenir des ictères, accident dont la pathologie a donné lieu à des discussions aussi âpres que confuses. L'accord théorique est loin d'être fait actuellement, parce qu'en présence d'un ictère thérapeutique on ne connaît absolument aucune méthode qui permette d'apporter un argument péremptoire en faveur de telle ou telle pathogénie. Nous ne voulons pas développer les innombrables arguments que l'on a proposés, et nous nous contenterons de les exposer très schématiquement.

On a tout d'abord invoqué une *théorie toxique*: on sait, en effet, que les arsénobenzènes sont des corps expérimentalement toxiques pour le foie, argument qui ne tient pas, lorsqu'on se trouve en présence d'un ictère déclenché par le bismuth ou le mercure, accident incon-

testable malgré sa rareté. D'autre part, on connaît des observations d'ictères tardifs, apparus à la fin d'un traitement, et où, de ce fait, le rôle de l'intoxication est tout à fait vraisemblable ; il existe des observations d'ictères aggravés par la continuation du traitement, ce qui est encore en faveur de l'origine toxique. Il est enfin des cas où un ictère thérapeutique coïncide avec d'autres symptômes dont l'étiologie est manifestement toxique : par exemple une polynévrite arsénicale.

Dans d'autres cas, on a admis une *réaction focale*, soit une réaction d'Herxheimer, soit une hépto-récidive. Pour MILIAN, en particulier, l'ictère précoce est une réaction d'Herxheimer, et l'ictère tardif est une hépto-récidive, et non pas une intoxication médicamenteuse. Ses principaux arguments sont les suivants : en ce qui concerne les ictères tardifs, ils apparaissent habituellement après un traitement insuffisant ; leur symptomatologie est celle des *ictères syphilitiques spontanés* ; ils s'accompagnent souvent de signes de syphilis en activité ; mais surtout les ictères parathérapeutiques se voient aussi bien avec les arsénicaux, agents hépatotropes, qu'avec le mercure ou le bismuth, agents néphrotropes ; ils ne s'accompagnent en général pas de symptômes d'intoxication arsénicale, et ils guérissent par la continuation du traitement. Des objections multiples ont été adressées contre cette théorie. GOUGEROT dans la thèse de PARNET, puis LAURENT ont montré qu'ils ne sont pas plus fréquents avec des doses suffisantes qu'avec des doses insuffisantes ; il est tout à fait exceptionnel de voir co-exister un ictère thérapeutique avec des signes de syphilis en activité. L'ictère syphilitique ne présente pas

de signe pathognomonique qui permette d'affirmer à coup sûr sa nature, et c'est justement pour cela qu'il existe une discussion sur l'étiologie de ces ictères thérapeutiques. Quant à l'effet de la continuation du traitement, il est très certainement des plus variables. S'il est des cas indiscutables, où elle s'est accompagnée de la disparition de l'ictère, il en est d'autres également indiscutables où elle a aggravé la maladie *jusqu'à entraîner la mort* : SICARD et RAVAUT en ont rapporté de tristes exemples. Toutefois, il faut bien reconnaître que certains arguments de MILIAN contre une origine toxique conservent toute leur force. A notre avis, ce sont les suivants : existence d'ictère, même tardif, chez des sujets traités par des médicaments dont la toxicité pour le foie est pratiquement nulle, comme le mercure ou le bismuth ; c'est aussi la disparition de l'ictère avec la continuation de la thérapeutique.

SÉZARY, dans la thèse de PARNET, a admis une théorie biotropique : les ictères parathérapeutiques sont des ictères infectieux banaux (et non pas spécifiques), liés à l'action biotropique du médicament antisyphilitique. En effet, la symptomatologie de ces ictères est analogue à celles des ictères infectieux bénins dont ils possèdent, de plus, l'évolution vers la guérison spontanée ; enfin, les ictères parathérapeutiques ont une fréquence exactement calquée sur celle des ictères infectieux bénins, comme le montre les statistiques de RÜGE.

Telle est la confusion qui règne au sujet de l'interprétation pathogénique des ictères thérapeutiques. Aucun auteur n'a soulevé *l'hypothèse d'une étiologie allergique*. Cette abstention s'explique probablement par ce

fait que l'ictère ne présente pas l'évolution foudroyante des accidents allergiques ; et que, d'autre part, c'est un signe pratiquement inconnu au cours de la maladie anaphylactique type : les accidents sériques. Cependant, il existe des observations, d'ailleurs peu nombreuses, où une crise nitritoïde s'accompagne, les jours qui ont suivi, d'un ictère parathérapeutique.

CHABROL et KHOURY ont rapporté une observation concernant un syphilitique qui présenta à la troisième injection de néosalvarsan une crise nitritoïde typique qui guérit ; 24 heures après, apparaît un ictère avec gros foie, albuminurie puis cachexie intense, et le malade meurt au milieu de phénomènes vraisemblablement urémiques. Les auteurs semblent avoir pensé à la possibilité d'un accident de choc, car ils écrivent : « En rapprochant le début brutal des accidents l'action déchaînant qu'ont exercée quelques gouttes de toxique, on ne peut s'empêcher de songer au choc anaphylactique, et on en retrouve d'ailleurs le tableau lorsqu'on analyse les premiers symptômes que le malade a présentés. » Mais, quand à la fin de leur article ils étudient les différentes pathogénies de l'ictère des arsénobenzols, ils n'envisagent que l'opposition entre l'ictère syphilitique et l'ictère toxique. ABITBOUL, dans sa thèse, cite l'observation d'un syphilitique qui, après la troisième injection de norvasénobenzol (0 gr. 45), fit une crise nitritoïde suivie d'ictère le lendemain ; ce dernier a évolué vers l'ictère grave, avec hypertension artérielle et hémorragies multiples, et s'est terminé par la mort au bout de 5 jours. A l'autopsie, on trouva une sclérose hépatique avec une caverne tuberculeuse au sommet du poumon droit. LE-

REDDE et DROUET, signalent la coexistence de crises nitritoides et d'ictères : sur 36 malades ayant présenté des crises nitritoides, 13 ont eu un ictère. Mais tantôt ce dernier a précédé la crise nitritoïde, tantôt, et plus rarement, il a suivi de près ou de loin cette dernière. De plus, ils ont noté un sérum ictérique sans ictère cutané chez une malade présentant des crises nitritoides. Mais si ces auteurs admettent l'origine hémoclasique de la crise nitritoïde, ils semblent voir dans la coexistence de ces deux accidents la preuve non pas de l'étiologie allergique de l'ictère, mais de l'origine hépatique de la diathèse hémoclasique permettant le déclenchement des crises nitritoides.

Ces observations ne semblent pas avoir frappé les auteurs. Nous croyons utile cependant d'en rappeler l'existence, puisque dans l'unique observation que nous rapportons d'ictère précoce chez un syphilitique traité par le mercure et le novarsénobenzol, nous avons pu mettre en évidence l'existence d'un état de sensibilisation, par la méthode de l'anaphylaxie passive et celle des réactions cutanées. Il nous paraît tout à fait intéressant de souligner la concordance des résultats obtenus avec les différentes épreuves utilisées pour déceler un état de sensibilisation, car l'hypothèse d'une étiologie allergique des ictères précoces novarsénobenzoliques n'avait jamais été émise jusqu'ici. Le fait a d'autant plus d'importance qu'il permettrait d'expliquer les constatations faites par MILIAN et quelques auteurs, que la continuation du traitement au cours d'un ictère novarsénobenzolique s'accompagne de la disparition de ce dernier. Nous aurons, en effet, l'occasion d'insister plus loin sur la dé-

sensibilisation aux antigènes médicamenteux par la continuation de la thérapeutique. Nous concluons donc que, dans certains cas d'ictère précoce, il faut peut-être faire jouer un rôle à un état de sensibilisation vraisemblablement anaphylactique, et, si la continuation du traitement provoque parfois la guérison de ces malades, c'est en les désensibilisant cliniquement, et non pas, comme on l'avait cru jusqu'ici, parce qu'il s'agit d'une réaction d'Herxheimer ou d'une réaction biotropique. D'ailleurs, nous sommes loin de croire que tous les ictères, même précoces, s'expliquent par un état allergique, et nous nous refusons, a priori, à dénier l'importance des réactions d'Herxheimer. De même, comme nous aurons l'occasion de le dire plus loin, on n'a pas le droit devant ces ictères de faire courir au malade le risque d'une aggravation, en continuant la thérapeutique avec le médicament qui a provoqué l'accident, surtout quand le novarsénobenzol est en cause.

IV. L'INTOLÉRANCE. — Faute de dénomination classique, nous groupons sous ce terme les sujets assez nombreux chez lesquels, d'une façon absolument régulière, le novarsénobenzol provoque, à une dose donnée, des accidents qui, presque toujours, nécessitent l'interruption du traitement. Nous en apportons une observation où les réactions cutanées furent négatives, et où l'épreuve de la sensibilisation passive a donné un résultat ininterprétable.

V. LES RÉACTIONS INTESTINALES MERCURIELLES. — Nous n'insisterons pas sur leur description clinique. En ce qui

concerne leur pathogénie, il est admis par la plupart des auteurs qu'il s'agit d'une réaction *d'intoxication* liée à l'élimination du mercure par la voie intestinale. On sait que l'intoxication mercurielle s'accompagne, chez l'animal comme chez l'homme, d'ulcérations digestives, qui sont indépendantes des phénomènes urémiques que présentent habituellement ces sujets lorsque, du moins, la dose de mercure a été suffisante. Seul MILIAN a proposé une théorie *biotropique*, admettant que, dans certains cas, la dysenterie mercurielle n'est pas d'origine toxique, mais une dysenterie microbienne. Il existe une observation, dont il nous a été malheureusement impossible de retrouver la référence, et où la nature biotropique d'une telle réaction a été vérifiée par un examen bactériologique, qui a montré l'existence, chez le malade, de bacille dysentérique dans les selles. On n'a jamais à notre connaissance émis l'hypothèse d'une réaction allergique pour expliquer ces manifestations.

Personnellement, nous apportons trois observations de réactions intestinales précoces, puisque deux sont apparues après la 4^e injection et une après la 1^{re}, et où il nous a été possible de démontrer l'existence d'un état de sensibilisation. Dans l'observation n° V, l'épreuve de la sensibilisation passive a été positive ; dans les observations n°s VI et VII, cette même méthode a donné des résultats négatifs, alors que l'intradermo a donné des réactions très intenses. De plus, dans une observation (n° VII), à la suite de la continuation de la thérapeutique, les accidents n'ont pas reparu. Malgré que, dans ces trois observations, nous ne possédions que des preuves unilatérales de l'intervention d'un état de sensibilisation, nous cro-

yons cependant que l'on peut admettre son existence, malgré le cachet de toxicité imprimé à de tels accidents.

Ainsi donc, *il faut faire intervenir un état de sensibilisation dans certains cas de réactions intestinales précoces à un traitement mercuriel.*

VI. L'ŒDÈME IODIQUE. — Ici encore on a invoqué différentes pathogénies. On admet habituellement une étiologie toxique, ou d'élimination par voie vicariante, lorsque ces œdèmes surviennent avec une dose forte d'iodure, ou bien encore chez des sujets à émonctoires lésés. D'autre part, il est certain que c'est l'iode qui a donné de tout temps les plus beaux exemples d'idiosyncrasie ; l'observation que nous apportons en est un exemple à peu près indiscutable, puisque notre malade n'avait jamais absorbé d'iodure de potassium, et, malgré que la dose utilisée ait été un peu trop forte. Dans ce cas unique, les méthodes destinées à mettre en évidence un état de sensibilisation n'ont donné que des résultats négatifs.

VII. LES RÉACTIONS CUTANÉES. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de décrire cliniquement ces réactions, dont on trouvera une excellente étude dans la thèse de GARNIER. Ici encore, des discussions pathogéniques ont été calquées sur le schéma général que nous avons esquissé dans le premier chapitre.

On sait que les réactions d'Herxheimer les plus indiscutables sont justement des réactions cutanées, et HERXHEIMER lui-même avait décrit l'aggravation des maladies cutanées syphilitiques à la suite d'un traitement

mercuriel. La pathogénie de ces réactions ne souffre pas de discussions et nous les éliminons.

L'incertitude porte sur des accidents de types divers, que l'on voit avec les différents agents utilisés en thérapeutique antisyphilitique, mais que peuvent provoquer également les agents médicamenteux les plus variés, et personnellement, nous en apportons des exemples provoqués, dans un cas, par l'encens mâle, et, dans l'autre, par l'hydrate de chloral. On a proposé pour leur explication *trois pathogénies différentes* : biotropisme, intoxication, sensibilisation.

MILIAN admet que les accidents précoces, et surtout les érythèmes, sont des réactions biotropiques. Pour lui, les érythèmes scarlatiniformes ou morbiliformes sont, en réalité, des scarlatines ou des rougeoles, réveillées par l'agent médicamenteux, et il explique les urticaires de la chimiothérapie soit par une réaction vagosympathique, soit par une réaction infectieuse. Par contre, pour lui, les accidents tardifs et, en particulier, les érythrodermies, sont des accidents d'intoxication où la sensibilisation n'intervient pas. Il note cependant, que dans le cas de l'érythrodermie, les cuti-réactions sont habituellement positives, et que, d'autre part, toute tentative de reprise du traitement déclenche une nouvelle réaction cutanée. Mais, pour lui, le caractère positif des cuti-réactions s'expliquerait par une sorte d' « érythrodermie en miniature », et non pas comme un test de sensibilisation. Les arguments qu'il fournit en faveur d'une origine biotropique des accidents précoces sont ceux que nous connaissons déjà : allure infectieuse des accidents, qui s'accompagnent de température et, dans certains cas,

d'adénopathies ; identité symptomatique parfois complète entre la manifestation médicamenteuse et la maladie qu'elle simule ; enfin, la continuation de la thérapeutique dans les érythèmes précoces en provoque la disparition.

Ici encore, les arguments qu'il fournit ne nous paraissent absolument pas convaincants, s'il faut bien reconnaître par ailleurs que MILIAN a eu le grand mérite d'opposer l'érythrodermie, accident grave, rendant nécessaire le rejet définitif et sans appel du médicament qui l'a provoquée, et les érythèmes dits précoces, accidents bénins, et qui habituellement ne récidivent pas lorsqu'on reprend le traitement. L'allure soi-disant infectieuse des accidents ne permet nullement d'admettre qu'ils possèdent une telle étiologie ; fièvre et adénopathie n'ont jamais été la signature pathognomonique d'un état infectieux. Il existe des fièvres protéiniques, et, depuis longtemps, VON PIRCKET a décrit des adénopathies sériques. N'avons-nous pas montré la nature allergique de la grippe bismuthique, accident d'allure infectieuse s'il en est ? De même, l'identité symptomatologique entre un érythème scarlatiniforme et celui d'une scarlatine authentique ne permet pas d'affirmer l'analogie de ces deux maladies. Nous l'avons déjà dit il n'y a pas de signes pathognomoniques en médecine, et seulement la démonstration du virus scarlatin, ou encore l'épreuve de l'extinction de Schultz et Carlton pratiquée avec des sérums d'érythèmes scarlatiniformes permettraient d'affirmer qu'il est bien une scarlatine. D'ailleurs, une identité clinique entre un érythème médicamenteux et la maladie qu'il simule est loin d'être aussi complète que veut bien le dire

MILIAN. Quant à l'épreuve de la continuation de la thérapeutique, nous possédons tout un ensemble d'observations qui permettent d'affirmer qu'il n'a jamais rien signifié en faveur de l'origine biotrope d'un accident.

Ordinairement, on admet que les érythèmes, surtout lorsqu'ils sont tardifs, ont une origine toxique, et l'on fait intervenir, pour les expliquer, l'élimination du médicament par la peau. Les arguments en faveur d'une telle étiologie sont représentés surtout par leur caractère tardif, par la coexistence de signes d'intoxication indiscutables, et leur apparition fréquente à la suite d'une posologie exagérée. Enfin, dans les cas où ils sont déclenchés par une dose bien tolérée habituellement, on admet que la résistance du malade à l'intoxication a été diminuée du fait de tares viscérales diverses.

Cette théorie d'intoxication paraît très vraisemblable, mais, comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire dans notre premier chapitre, nous ne possédons aucune méthode qui nous permette de déceler d'une façon objective un état d'intoxication, et, dans les cas particuliers des accidents du type érythrodermique, on se heurte à des objections qu'il est difficile de réfuter. La principale est que le malade, qui a présenté une érythrodermie, devient entièrement intolérant au médicament qui l'a déclenchée, quelles que soient les doses avec lesquelles on essaye de reprendre ultérieurement le traitement. C'est ici ou jamais le cas de parler d'allergie, c'est-à-dire « de comportement différent d'un organisme déjà éprouvé par un antigène ». De plus, on connaît les érythrodermies déclenchées avec des doses très faibles d'un médicament ; dans notre observation n° XXV, cet accident est apparu

après deux injections d'acétylarsan, dose pour laquelle il est véritablement impossible de parler d'intoxication, si l'on songe que notre malade n'était ni une hépatique ni une albuminurique. Enfin, on se heurte toujours à cette impossibilité, sur laquelle nous avons déjà insisté, d'apprécier quelle est, pour un malade donné, la dose qui devient toxique, et les causes qui font varier cette tolérance. Toutes ces objections, que l'on peut faire à la théorie de l'intoxication, sont elles-mêmes en faveur de celles qui font jouer un rôle à la sensibilisation. Il n'en reste pas moins vrai que certains érythèmes, mêmes précoces, sont liés certainement à une intoxication, et nous en apportons un exemple typique dans notre observation n° XXIII.

C'est RAVAUT qui, ici encore, semble avoir eu le premier l'idée de rattacher à la sensibilisation les accidents cutanés d'origine médicamenteuse. Depuis, cette théorie a connu une grande faveur, et nous rappellerons en particulier les travaux de GOUGEROT, qui a étudié principalement le rôle de l'anaphylaxie dans les accidents provoqués par le bismuth, le mercure et l'or, en utilisant malheureusement des méthodes (choc hémoclasique) qui ne sont pas démonstratives en ce qui concerne le rôle de la sensibilisation. Les arguments, que l'on a fournis, sont surtout d'ordre clinique. Nous les avons déjà exposés lorsque nous avons indiqué les objections que l'on peut faire contre la théorie de l'intoxication ; en ce qui concerne les arguments biologiques, les méthodes cutanées (cuti-réactions et intradermo-réactions) ont donné des résultats assez variables, tantôt positifs, tantôt négatifs, semblant démontrer que la sensibilisa-

tion ne joue pas un rôle exclusif. La méthode de l'anaphylaxie passive a donné surtout des échecs, comme le montre le tableau du chapitre III (p. 50) ; enfin, certains auteurs, et GOUGEROT en particulier, se sont attachés à démontrer l'existence d'un choc hémoclasique chez des sujets qui présentent des accidents cutanés médicamenteux, mais, comme nous le savons déjà, les résultats obtenus par cette méthode indiquent simplement que le médicament utilisé provoque un choc et ne signifient nullement qu'il s'agit d'un état de sensibilisation, comme semble le croire la plupart des auteurs qui ont utilisé jusqu'ici ce critère. Enfin, on a objecté contre^e la théorie allergique des accidents cutanés médicamenteux la classique impossibilité de réaliser une sensibilisation à un antigène, qui n'est pas de nature protéique. En somme, on voit que les mêmes discussions entre les différentes pathogénies se retrouvent pour les accidents cutanés. Voyons maintenant quelles sont les conclusions que nous permettent de formuler nos expériences personnelles.

Nous croyons que la pathogénie des réactions cutanées est essentiellement variable suivant les cas.

Nous apportons au moins une observation où une théorie toxique présente toutes les vraisemblances. C'est celle se rapportant à la malade (de l'obs. n° XXIII) qui a reçu, en un temps trop court, une dose trop élevée de médicament. D'ailleurs, le caractère négatif des différentes épreuves nous permet d'affirmer que, dans ce cas particulier, la sensibilisation n'a joué aucun rôle. Il en est de même dans les observations n° I et n° VIII. Enfin, les observations d'érythrodermies tardives par le stovarsol nous ont donné (sauf dans un cas, observ.

n° XXX) des réactions biologiques négatives, soit que la sensibilisation n'intervienne pas, soit que les méthodes que nous avons utilisées ne soient pas applicables quand l'antigène est représenté par cet agent chimique. Bref, dans toutes ces observations, le *caractère tardif* des accidents cutanés, et les résultats négatifs des épreuves de laboratoire semblent plaider en faveur d'une étiologie toxique.

Dans d'autres cas, il faut faire intervenir une étiologie allergique. Notre observation n° XXV en est l'exemple le plus typique, puis dans ce cas, les doses d'acétylsarsan utilisées étaient bien trop faibles pour permettre de soulever l'hypothèse d'une intoxication, et que, d'autre part, les méthodes biologiques nous ont donné des résultats positifs concordants. De même, dans l'observation n° IV ou encore dans l'observation n° II. En ce qui concerne les érythrodermies, et à ne considérer que celles ayant apparu tardivement, nous voyons que les résultats ont été des plus variables : les érythrodermies stovarsoliques nous ont donné ordinairement des résultats négatifs, sauf dans l'obs. n° XXX. Dans un cas d'érythrodermie très vraisemblablement novarsénobenzolique (observ. n° XIX), nous avons observé de même un résultat négatif, alors que, dans un autre cas (obs. n° XX), les méthodes biologiques nous ont permis de déceler un état allergique indiscutable. En somme, chez ces malades, il nous semble que l'intervention de l'allergie est loin d'être constante. Cependant, même lorsqu'elle existe, il nous paraît difficile de ne pas faire jouer un rôle à l'intoxication, lorsque, du moins, cet accident est apparu tardivement. Enfin, nous devons signaler que, dans un cas d'érup-

tion précoce par le chloral (obs. n° XII), nos méthodes nous ont donné des résultats négatifs alors que la malade a supporté parfaitement une petite dose du médicament incriminé; chez elle, d'ailleurs, il était parfaitement possible de parler d'intoxication, car au moment où le chloral a provoqué une éruption, cette malade présentait une albuminurie massive, et 3 gr. d'urée dans le sang, alors qu'au moment où nous l'avons examinée, et où nous avons redonné le médicament, l'albumine avait disparu dans les urines, et l'azotémie était redevenue normale. Quant à l'éruption par l'encens mâle (obs. n° XI), nous ne pouvons qu'enregistrer la discordance du résultat obtenu avec le même antigène, qui a donné une cuti-réaction très positive, alors que l'épreuve de la sensibilisation passive était négative.

En somme, nous concluons que *la pathogénie des accidents cutanés médicamenteux nous paraît des plus variables : tantôt, l'intoxication semble jouer un rôle exclusif, tantôt, il faut faire intervenir la seule allergie (anaphylactique ou idiosyncrasique), tantôt enfin il paraît tout-à-fait légitime d'admettre une intrication pathogénique, allergie et intoxication semblant jouer également un rôle.*

§ 3. — ETUDE SYNTHÉTIQUE DU RÔLE DE L'ALLERGIE.

Nous pouvons maintenant nous faire une idée du rôle de l'allergie dans la pathogénie des accidents que déclenchent les substances chimiquement définies utilisées en thérapeutique.

Un premier fait doit être souligné : partis avec l'idée que ce rôle était certainement très restreint, nous avons dû, au cours de notre travail, modifier progressivement notre opinion, et admettre, au contraire, *l'importance et la fréquence de l'allergie*. Sur les trente-et-une observations que nous rapportons, nous avons eu dix-huit fois affaire à des sujets sensibilisés (soit 58 %) (sans tenir compte des observ. XIII et XVIII). Il s'agit là d'une notion certainement inattendue, et nos résultats justifient la vogue un peu irritante des explications allergiques.

Mais la sensibilisation, lorsqu'elle intervient dans la production d'un accident, lui imprime-t-elle un cachet clinique spécial ? La réponse à fournir est essentiellement variable suivant les cas.

Il existe, tout d'abord, des manifestations qui « sentent », pour ainsi dire, sinon la sensibilisation, du moins le choc, souvent symptomatique de l'allergie. Car, répétons-le, ce n'est pas à l'analyse séméiologique qu'il faut demander la distinction — cependant nécessaire — entre le choc hémoclasique banal, et le choc allergique. Telle est la crise nitritoïde, qu'elle soit déclenchée par les arsénobenzènes, ou par tout autre médicament, qu'elle suive une injection intraveineuse, ou qu'elle survienne après une injection sous-cutanée ou intra-musculaire. Il en est de même lorsque l'on voit se dérouler successivement ou simultanément des manifestations viscérales diverses, frappant d'une façon capricieuse différents organes. C'est ainsi, par exemple, que, lorsqu'à la suite d'une injection médicamenteuse, on voit apparaître de la fièvre, des malaises généraux, de l'albuminurie, des foyers congestifs pulmonaires, des manifestations cuta-

nées fugaces, le tout évoluant rapidement vers la guérison, on doit penser à des réactions de choc, et, en particulier, de choc allergique, car, par leur association bizarre, et leur évolution rapide, ils ressemblent étrangement à ces manifestations multiples se développant par vagues successives, qui sont l'apanage du choc chez l'animal.

Les accidents cutanés à type urticarien ont eux aussi un cachet allergique indiscutable, encore que, dans certains cas, l'urticaire puisse relever d'une autre pathogénie, et tout particulièrement du choc banal. Il faudra encore penser à la possibilité de l'intervention de l'allergie dans ce que les syphiligraphes appellent « la poly-intolérance » ; on voit alors le même malade devenir successivement incapable de supporter les divers médicaments, et ceci quelle qu'en soit la posologie, bel exemple d'une « diathèse de sensibilisation », où le *terrain* est tout, alors que l'antigène ne semble jouer qu'un rôle insignifiant, tant il perd sa spécificité (cf. obs. XXXI).

Mais, à côté de ces accidents qui évoquent normalement l'idée de l'allergie, il en est d'autres où cette dernière prend le masque de l'intoxication : *ce sont des accidents allergiques à manifestations de type toxique*. Lorsqu'en effet, on voit le mercure déclencher une réaction intestinale, ne semble-t-on pas se trouver en présence d'une manifestation toxique typique, de par les enseignements de la pharmacodynamie ? Et cependant, nous avons vu que, dans certains cas au moins, la sensibilisation joue un rôle certain. Il en est exactement de même devant un ictère parathérapeutique. Il semble donc que parfois l'organe qui réagit à la sensibilisation est celui

qui est ordinairement frappé dans l'intoxication par l'antigène utilisé.

Ainsi, nous voyons que l'étude clinique, même minutieuse, des symptômes présentés par un malade peut orienter le diagnostic dans un sens parfaitement logique, mais peut aussi lui faire apporter des conclusions entièrement erronées. D'autre part, la clinique seule reste souvent incapable de différencier ce qui appartient au choc hémoclasique de ce qui relève de l'allergie, anaphylactique ou idiosyncrasique. Tout l'intérêt des méthodes de laboratoire, que nous avons utilisées, est justement de faciliter une telle distinction.

Toutefois, à consulter nos observations, on se rend compte d'une façon générale que *c'est dans le caractère précoce des accidents que l'on retrouvera l'argument clinique le plus important en faveur d'une intervention de l'allergie ou du choc*. En principe, les accidents précoces sont les accidents allergiques, et les accidents tardifs peuvent relever d'une autre étiologie. Si nous réunissons toutes nos observations, et en ne considérant que celles où les résultats de laboratoire ont été d'une netteté parfaite, nous voyons que nous avons (en éliminant les observations XIII et XVIII, où les résultats biologiques sont douteux) :

16 observations d'*accidents précoces*, où la sensibilisation intervient 12 fois, soit dans 75 % des cas

13 observations d'*accidents tardifs*, où la sensibilisation intervient 6 fois, soit dans 46 % des cas.

On voit que la sensibilisation intervient avec une extraordinaire fréquence dans les *accidents précoces*, mais on voit aussi qu'elle joue un rôle avec une fréquence insoupçonnée dans les *accidents tardifs* ; nous devons avouer notre étonnement lorsque nous avons constaté que 46 % de ces accidents coexistaient avec des états de sensibilisation. *En somme, la sensibilisation intervient presque toujours dans les accidents précoces, et très souvent dans les accidents tardifs.*

Il est un autre argument — thérapeutique celui-là — en faveur de l'étiologie allergique : *c'est la disparition des accidents par la continuation du traitement*. MILIAN y voyait la preuve de sa théorie biotropique : nos observations démontrent nettement que cette épreuve thérapeutique est, au contraire, en faveur d'une étiologie allergique. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette donnée, et nous nous contenterons de faire constater ici qu'elle n'est pas une preuve absolue de l'origine allergique de l'accident puisque dans notre observation n° III, où il fallait incriminer un simple choc hémoclasique, sans faire intervenir la sensibilisation, l'accident thérapeutique ne s'est pas reproduit lorsqu'on a continué les injections qui l'avaient provoqué.

Telles sont les données qui nous semblent se dégager de l'étude de nos observations : fréquence de l'allergie chez les sujets intolérants aux médicaments, alors même que cette intolérance est tardive ; possibilité de soupçonner son rôle par la seule clinique, restreinte cependant par l'existence de manifestations allergiques à type clinique d'intoxication ; nécessité des épreuves de laboratoire pour différencier ce qui appartient au choc hémoclasique.

clasique banal, et ce qui s'explique par l'allergie, anaphylactique ou idiosyncrasique.

Il ne s'agit pas là de faits dont l'intérêt est simplement théorique, mais ils entraînent une sanction thérapeutique intéressante : *lorsqu'intervient l'allergie, on peut arriver, dans certains cas, à désensibiliser le malade en continuant l'administration du médicament antigène à dose normale*, et ainsi, nous sommes amenés à une notion qu'avait défendue MILIAN : l'apparition de certains accidents ne représente pas une indication formelle à l'arrêt du traitement qui les a provoqués. Nous en apportons plusieurs exemples : dans l'observation n° IV, le traitement par le cyanure de mercure a fait disparaître l'urticaire qu'il avait provoquée ; dans l'observation n° VIII, les coliques, déclenchées par le même médicament, ont cessé avec la continuation du traitement ; de même, la grippe bismuthique de l'observation n° IX disparut au fur et à mesure qu'on a répété les injections. Dans l'observation n° XXIV, on voit un syphilitique présenter un érythème rubéoliforme à la troisième injection de novarsénobenzol ; une nouvelle dose de médicament provoque une éruption plus discrète, et l'injection suivante est bien tolérée.

Ainsi, il est donc parfois légitime de ne pas arrêter un traitement, malgré les accidents qu'il a pu provoquer, et, pour une fois, nous nous trouvons d'accord avec MILIAN. Mais nous fournissons une explication entièrement différente de lui : ce n'est pas le biotropisme que nous invoquons, mais une désensibilisation progressive. *Surtout, nous ne croyons pas qu'une telle technique doive être systématiquement mise en œuvre ; elle ne peut*

guère être appliquée que lorsque l'accident constaté représente, par sa bénignité même, un ennui plutôt qu'un véritable accident. Il est bien évident, par exemple, que la réaction urticarienne légère de l'observation IV ne constituait qu'un petit inconvénient parfaitement négligeable, par rapport à l'intérêt que nous avons de continuer, chez notre malade, un traitement mercuriel intraveineux ; car, ce dernier, seul, avait pu donner une sédation remarquable des accidents tabétiques qu'il présentait. Mais, lorsqu'un médicament a déclenché une crise nitritoïde, accident redoutable s'il en est, il nous paraît absolument contraire au principe essentiel de la Médecine, « *primum non nocere* », d'exposer le malade à de nouvelles crises, qui, somme toute, peuvent être mortelles. De même, devant un érythème précoce, l'arrêt immédiat de la thérapeutique incriminée s'impose. Des érythrodermies graves, voire mortelles, ont succédé à des érythèmes bénins, si précoces fussent-ils, même lorsqu'on avait arrêté le traitement. La distinction de MILIAN entre les érythèmes précoces et les érythèmes tardifs, si elle correspond à la majorité des cas, est loin d'être absolue, et il y a toutes les intrications entre les érythèmes morbiliformes ou scarlatiniformes et érythrodermiques. De même, quelle que soit la pathogénie invoquée en présence d'un ictère parathérapeutique précoce, il serait véritablement imprudent, comme y a bien insisté l'Ecole de l'Antiquaille, de continuer un traitement qui a provoqué un tel accident. Enfin et surtout, comme nous aurons l'occasion de le dire bientôt, il nous paraît légitime de faire intervenir souvent des pathogénies complexes, où l'allergie et l'intoxication

jouent un rôle dans des proportions impossibles à doser. De ce fait, il ne faudrait pas que l'existence d'un facteur allergique fasse méconnaître celle d'un facteur toxique. Bref, à notre avis, on ne peut continuer le traitement, lorsqu'intervient un état de sensibilisation, qu'à la condition de se trouver en présence d'un accident bénin. Dès que, au contraire, la sensibilisation se manifeste par un trouble grave, ou pouvant le devenir, cette épreuve thérapeutique reste cliniquement contrindiquée d'une façon formelle.

§ 4. — INTRICATION DES PATHOGÉNIES.

Philosophiquement parlant, les différents mécanismes pathogènes des accidents médicamenteux présentent une individualité logique, et toute confusion entre eux reste impossible. De ce fait, on tend à les opposer les uns aux autres, et à admettre qu'un accident donné s'explique par une pathogénie exclusive. Mais en est-il de même dans la réalité ? Nous ne le croyons pas. Certes, il est des cas où une pathogénie unique paraît intervenir : c'est ainsi que dans l'observation n° XXIII, il est impossible de ne pas expliquer par la seule intoxication les manifestations cliniques présentées par la malade. De même, dans l'observation n° VII, tout milite en faveur de la seule sensibilisation, encore qu'il soit bien curieux de voir des phénomènes de sensibilisation se manifester ici au niveau de l'organe qui est le plus électivement frappé par l'intoxication mercurielle. Mais, dans d'autres cas, nous pensons que l'on assiste à une véritable intrication des pathogé-

nies. C'est d'abord toutes fois que l'on constate un facteur allergique dans un accident qui se déclenche tardivement. Le caractère tardif pourrait à la rigueur s'expliquer par la lenteur avec laquelle le sujet s'est sensibilisé ; mais si cette explication reste possible, il faut bien avouer que toutes les vraisemblances cliniques ne permettent pas cependant de nier absolument le rôle de l'intoxication. A ce point de vue, les érythrodermies nous paraissent particulièrement intéressantes ; la sensibilisation y joue souvent un rôle incontestable, puisque les malades refont le plus souvent une érythrodermie à toute nouvelle tentative thérapeutique, si faible que soit la dose utilisée. D'autre part, nous avons vu que les méthodes de laboratoire mettent en évidence un facteur allergique ; cliniquement cependant, il paraît bien difficile de nier l'intervention d'un mécanisme toxique, du moins lorsque l'érythrodermie se déclenche tardivement. C'est souvent, en effet, après l'emploi de doses trop fortes que l'on voit apparaître de telles réactions cutanées, et d'autre part, l'allure extrêmement prolongée de l'accident est en contradiction avec la brièveté de la plupart des manifestations allergiques. Il faut avouer toutefois que, malgré tout, l'intervention d'un facteur toxique reste dans le domaine de l'hypothèse, lorsque les épreuves de sensibilisation passive sont positives, car notre observation n° XXV nous montre une érythrodermie typique par ses symptômes, sa gravité et sa longue durée, survenue après une dose d'acétylarsan pour laquelle il n'est pas possible de parler d'intoxication. Par ailleurs, lorsque l'on voit la sensibilisation déterminer des accidents au niveau de l'organe qui est celui habituellement frappé

dans l'intoxication, provoquée par la médication en cause, on se trouve devant une coïncidence véritable-étrange. Il est vrai qu'elle peut recevoir une explication toute naturelle, et dans laquelle l'intoxication n'intervient pas : on sait en effet que le mercure s'élimine normalement par l'intestin, et l'arsenic par le foie. On conçoit parfaitement que cette élimination puisse provoquer, en dehors de toute intoxication, une réaction locale chez un sujet sensibilisé. En somme, il est très possible qu'il faille accepter des pathogénies multiples pour expliquer un accident unique chez un malade donné. Mais, justement parce que nous ne possédons aucun test objectif d'intoxication, l'intervention de ce dernier facteur peut être soupçonnée parfois, elle ne peut jamais être prouvée avec certitude, lorsque ces accidents surviennent chez un sujet sûrement sensibilisé.

§ 5. — LES PARTICULARITÉS ET LES INCONNUES
DE L'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE.

Il faut avouer, d'ailleurs, que l'allergie médicamenteuse présente une série de caractères un peu particuliers, et pose des problèmes qu'il est actuellement impossible de résoudre.

Il est tout d'abord curieux de pouvoir désensibiliser des sujets en leur administrant l'antigène à dose importante. On sait, en effet, que, lorsqu'il s'agit de sensibilisation protéique, il est classique d'obtenir la désensibilisation en utilisant l'antigène à dose infinitésimale. L'emploi de ce dernier à dose normale, non seulement

ne guérirait pas le malade, mais provoquerait une aggravation de son état. Il y a, dans le rôle désensibilisant des fortes doses, un point véritablement spécial à l'allergie médicamenteuse, et qui semble appartenir en propre aux antigènes chimiques. Il est d'ailleurs nécessaire de remarquer que, dans certains cas, pour les crises nitroïdes par exemple, les fortes doses ne présentent nullement ce rôle désensibilisateur, et l'antigène chimique se comporte alors comme un antigène protéique.

L'étude clinique des maladies allergiques, comme l'asthme, l'urticaire et certains rhumatismes, a montré qu'au bout d'un certain temps de leur évolution, les antigènes déclenchants devenaient de plus en plus nombreux, de telle sorte que ces malades, arrivés à un stade avancé de leur affection, finissaient par réagir à un si grand nombre d'antigènes, que, chez eux, la sensibilisation avait perdu tout caractère de spécificité. Le même fait se retrouve dans les polyintolérances médicamenteuses, avec cependant une différence cliniquement importante : la polysensibilisation s'installe très rapidement, alors que, dans les affections précédentes, il lui fallait plusieurs années pour s'établir. Il semble, au contraire, que les polyintolérants le soient d'emblée.

Nous retrouvons, pour les allergies médicamenteuses, un fait qui est classique pour les sensibilisations protéiques : certains sujets sont cliniquement désensibilisés à un antigène, c'est-à-dire qu'ils le supportent sans trouble apparent, alors que les épreuves de laboratoire, destinées à mettre en évidence les états de sensibilisation, continuent à être positives ; le fait a été signalé par PASTEUR-VALLERY-RADOT étudiant la sensibilisation par

la méthode des cuti-réactions, chez des sujets sensibilisés à des protéines alimentaires. Nous l'avons retrouvé, pour les antigènes médicamenteux, en utilisant l'intradérmo-réaction, ou la sensibilisation passive dans nos observations (n^{os} XV et IX). Il existe ainsi une véritable discordance entre les résultats de la clinique et les méthodes de laboratoire, dont l'interprétation est, à l'heure actuelle, bien difficile. Tout se passe comme si les manifestations cliniques constituaient des tests d'allergie moins sensibles que les épreuves de laboratoire. Mais c'est là une constatation, et non une explication.

Nos observations ne nous permettent pas d'apporter des notions nouvelles sur les rapports entre la sensibilisation anaphylactique et la sensibilisation idiosyncrasique. Les manifestations cliniques sont les mêmes dans les deux cas ; et le meilleur test d'idiosyncrasie est, au fond, de constater un état de sensibilisation à un antigène que le malade n'a jamais eu l'occasion de rencontrer dans sa vie. Nous avons déjà noté que certaines de nos observations confirment, alors que d'autres infirment, la conception de Zunz, d'après laquelle les états idiosyncrasiques ne seraient pas humoralement transmissibles.

Il est un point qui, actuellement du moins, reste insoluble : comment une sensibilisation médicamenteuse est-elle possible, alors que l'expérimentation a montré que seules les substances protéiques pouvaient jouer le rôle d'antigène ? Nous savons que certains auteurs ont réussi à obtenir expérimentalement des sensibilisations anaphylactiques à un antigène médicamenteux, de nature non protéique. Les difficultés auxquelles ils se sont heurtés montrent combien une telle sensibilisation reste aléatoire.

Une hypothèse de travail intéressante nous paraît la suivante : il est très possible que les médicaments introduits dans l'organisme forment avec les substances protéiques sanguines ou parenchymateuses des complexes, dont l'existence a d'ailleurs été démontrée par LEVADITI et NICOLAU pour les arsénobenzènes et le bismuth. La formation de tels complexes « proteinise », pour ainsi dire, l'agent médicamenteux et le rend apte à jouer un rôle antigénique. Il faut d'ailleurs avouer que ces faits restent dans le domaine de l'hypothèse, et nous sommes en train d'essayer de lui apporter une vérification expérimentale.

Mais la véritable inconnue de la sensibilisation est constituée par son étude étiologique. Il nous est impossible de savoir pourquoi il est des malades qui se sensibilisent, alors que la plupart ne le font pas. De même, il nous est impossible de savoir pourquoi certains animaux, comme le cobaye, présentent des chocs anaphylactiques dramatiques, le plus souvent mortels, alors que d'autres, comme le lapin, se sensibilisent difficilement, et ne réagissent que pauvrement au choc anaphylactique. L'étude des polyintolérances nous montre cependant que, lorsqu'un sujet est en état de sensibilisation vis-à-vis d'un antigène donné, il peut, dans certains cas, se sensibiliser avec une facilité extraordinaire pour un antigène entièrement différent, et ainsi, chez ces malades du moins, par un véritable cercle vicieux la sensibilisation devient une cause étiologique de sensibilisation. Mais nous restons dans l'ignorance de la cause de la première sensibilisation, et, d'autre part, l'expérience clinique montre que, habituellement, si un sujet est sensibilisé à un antigène médicamenteux donné, il ne se sensibilise pas à un autre

antigène. On sait, en effet, qu'un sujet sensibilisé par exemple aux arsénobenzènes supportera parfaitement un traitement bismuthique ou mercuriel. Il faut donc avouer notre ignorance de ce qui représente en réalité, pour le médecin du moins, le point le plus intéressant de la sensibilisation. Invoquer une « diathèse de sensibilisation » ou une « diathèse colloïdoclasique », c'est constater un fait, mais non pas l'expliquer. Tout le problème est justement de savoir quels sont les facteurs qui expliquent et constituent une telle diathèse, dont la réalité clinique est d'ailleurs évidente, comme le montrent les poly-intolérances.

Faut-il incriminer un état spécial du système neuro-végétatif (SANTENOISE) ? C'est très possible, mais ici encore, ce n'est que reporter le problème, car il faudrait connaître les facteurs qui déterminent les perturbations de ce système, dans un sens ou dans l'autre.

Faut-il faire jouer un rôle à l'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit l'étiologie ? Nous sommes particulièrement enclins à adopter une telle hypothèse, car nous avons été frappés par le nombre relativement important d'alcooliques, ou de petits hépatiques, que nous avons rencontrés parmi nos malades. Il ne faut pas oublier, cependant, combien la clientèle hospitalière est fréquemment éthylique, et l'on ne possède pas actuellement d'arguments expérimentaux en faveur de cette hypothèse.

Nous avons eu aussi l'impression qu'il fallait parfois faire jouer un rôle à l'infection tuberculeuse. On sait la facilité avec laquelle le tuberculeux présente des phénomènes allergiques, et, dans un cas au moins, il nous a été possible de vérifier cette hypothèse : le malade de

l'observation n° IV est mort six mois après d'une tuberculose pulmonaire à évolution rapide, et son autopsie nous a permis de constater une dégénérescence graisseuse du foie, où d'ailleurs l'éthylisme n'était pas étranger.

Pour nous résumer, l'allergie médicamenteuse présente avec l'allergie protéique banale, la seule bien étudiée jusqu'ici par les expérimentateurs, une série d'analogies et de différences, que seule une expérimentation plus complète permettrait de préciser. Il n'en reste pas moins vrai que la sensibilisation médicamenteuse se comporte, au fond, comme une sensibilisation protéique.

CONCLUSIONS

I. — Les accidents de la chimiothérapie demandent leur explication à des pathogénies multiples ; nous exposons successivement et nous discutons les preuves que l'on propose classiquement en faveur de chacune d'elles. En particulier, la théorie biotropique de MILIAN ne nous paraît reposer que sur des arguments habituellement insuffisants, et nous croyons qu'elle n'est admissible qu'à la condition d'en fournir des preuves bactériologiques indiscutables, les autres arguments donnés en sa faveur pouvant recevoir une interprétation entièrement différente, tout spécialement, la disparition des accidents par la continuation de la thérapeutique, qu'il est possible d'expliquer par une désensibilisation spécifique avec des doses fortes d'antigène, au lieu des doses infinitésimales classiques.

II. — Avec PASTEUR-VALLERY-RADOT, nous insistons sur la nécessité de distinguer soigneusement les accidents de choc banal des accidents allergiques, et, dans la sensibilisation, l'étiologie anaphylactique de l'étiologie idiosyncrasique.

III. — Parmi les techniques employées pour mettre en évidence les états de sensibilisation, *la méthode de la sensibilisation passive chez le cobaye* nous paraît présenter un grand intérêt. Elle donne des résultats nets à condition d'utiliser *la voie intracardiaque*, et de connaître exactement les causes d'erreur auxquelles on s'expose.

IV. — Les états de sensibilisation idiosyncrasique nous ont paru pouvoir être passivement transmis, mais avec beaucoup plus de difficulté, et une fréquence moindre, que les états de sensibilisation anaphylactique.

V. — Il est nécessaire de comparer systématiquement les résultats de la sensibilisation passive avec ceux des cuti ou des intradermo-réactions ; il nous a paru que pour ces dernières, l'intradermo-réaction devait être préférée à la cuti-réaction, lorsque du moins on utilise un antigène chimiquement défini. Si habituellement, les résultats des épreuves de laboratoire sont concordants, il existe des divergences, d'ailleurs exceptionnelles et d'interprétation délicate.

VI. — L'allergie joue très fréquemment un rôle dans la pathogénie des accidents de la chimiothérapie : nous avons pu la mettre en évidence dans 58 % de nos observations. Il est difficile, par la seule clinique, de prévoir l'intervention de l'allergie dans un accident médicamenteux. Le meilleur argument en sa faveur est le *caractère précoce* des accidents. Nous avons pu en montrer l'existence dans 75 % des accidents précoces. Mais elle intervient aussi, avec une fréquence insoupçonnée, dans les

accidents tardifs, où nous avons pu la mettre en évidence dans 46 % des cas.

VII. — Nous expliquons par une réaction allergique certains accidents, où son intervention n'avait jamais été soupçonnée jusqu'ici : la grippe métallique, les réactions intestinales précoces dues au mercure, l'ictère parathérapeutique précoce, sans exclure cependant la possibilité d'une autre interprétation.

VIII. — Assez souvent, l'accident dû à une allergie médicamenteuse disparaît par la continuation du traitement à *doses normales*, et cette épreuve thérapeutique est un argument en faveur du rôle de l'allergie, et non pas en faveur du biotropisme, comme le dit MILIAN. Nous insistons sur la nécessité d'une grande prudence dans l'emploi de ce critère thérapeutique, qui doit rester une méthode d'exception qu'il est difficile de conseiller au clinicien.

IX. — La fréquence avec laquelle intervient l'allergie dans le déclenchement des accidents chimiothérapiques ne doit pas faire oublier l'importance des autres pathogénies, et on ne doit l'admettre qu'en se basant sur des épreuves de laboratoire précises et concordantes. D'ailleurs, dans certains cas, il paraît très vraisemblable de soulever l'hypothèse d'une *intrication des pathogénies* ; en particulier, si sensibilisation et intoxication constituent des faits logiquement distincts, elles nous paraissent cependant pouvoir coexister parfois chez certains malades, tout spécialement dans les cas d'érythrodermies tardives.

X. — L'allergie ne représente qu'un mécanisme pathogène de certains accidents, le véritable problème serait d'en préciser l'étiologie, et, à ce point de vue, il nous paraît important d'insister sur le rôle des lésions hépatiques, d'origine souvent éthylique, et sur celui de l'infection tuberculeuse.

Vu :

LE DOYEN,
Jean LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Mai 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- C. R. S. B. : Comptes rendus de la Société de Biologie.*
- S. M. H. P. : Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.*
- S. F. D. S. : Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.*
- ABITBOUL (Mayer-Henri). — Contribution à l'étude étiologique et pathogénique des ictères post-arsénobenzoliques. *Thèse Bordeaux, 1920-1921.*
- ACHARD et FLANDIN. — 1) Diagnostic de l'anaphylaxie humaine par l'épreuve de l'anaphylaxie passive provoquée chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1912, t. 73, p. 419
- 2) Intolérance médicamenteuse et recherche de l'anaphylaxie passive. *S. M. H. P.*, 13 mars 1914, p. 482.
- ARLOING et LANGERON. — 1) Les chocs en pathologie et en expérimentation ; considérations sur les phénomènes de déséquilibre brusque vago-sympathique. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juillet 1923, p. 385.
- 2) Sensibilisation et choc anaphylactique expérimentaux par voie exclusivement respiratoire chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1923, t. 88, p. 508.
- 3) Anaphylaxie digestive expérimentale ; sensibilisation et

déchainement par voie digestive chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 17 décembre 1923, p. 1293.

- 4) Expériences sur l'activité anaphylactique d'une substance protéique. *C. R. S. B.*, 1925, t. 93, p. 1307.

ARTHUS. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson, édit., Paris, 1924.

BARTET. — Urticaire consécutive à des injections de novarsénobenzol immédiate et d'intensité proportionnelle aux doses injectées. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, années 1918-1919, t. 7, p. 471.

BELIN. — Anaphylaxie sérique héréditaire chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1910, t. 68, p. 906.

BÉRIEL et BARBIER. — Désensibilisation au gardénal chez un malade ne tolérant plus ce médicament. *Lyon Médical*, 30 mars 1930, p. 416.

BESREDKA. — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation. Masson, édit., Paris, 1930.

BESREDKA et S. LISSOFKY. — De l'anaphylaxie par voie rachidienne. *C. R. S. B.*, 1910, t. 68, p. 1110.

BESREDKA et STEINHARDT. — Anaphylaxie et antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, t. 21, p. 117.

BILLARD. — Le rhume des foins (théorie pathogénique). *Journal Médical Français*, 1920, p. 496.

BOIDIN et LAROCHE. — La toxicité hydatique, toxicité et anaphylaxie. *Presse Médicale*, 4 mai 1910, p. 329.

BONNAMOUR, CHAPUIS et THORENS. — Eruption due à l'encens mâle. *Société nationale de Médecine et des Sciences Médicales*, Séance du 21 janvier 1931.

- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. *Thèse* Paris, 1900.
- BRIOT. — Sur l'anaphylaxie sérique chez le lapin. *C. R. S. B.*, 1910, t. 68, p. 402.
- BRIOT et DOPTER. — Pathogénie des accidents observés au cours de l'immunisation des chevaux contre le miningo-coque. *C. R. S. B.*, 1910, t. 69, p. 10.
- BRIOT et DUJARDIN-BAUMETZ. — Anaphylaxie chez les chevaux producteurs de sérum anti-pestueux. *C. R. S. B.*, 1910, t. 69, p. 14.
- CHABROL et KHOURY. — L'ictère des arsénobenzols. *Paris Médical*, 1919, t. 33, p. 419.
- CHAUFFARD et BODIN. — Eosinophilie hydatique, sa genèse, son évolution, ses rapports avec la toxicité hydatique. *S. M. H. P.*, 13 décembre 1907.
- CHAUFFARD, BODIN, LAROCHE. — Anaphylaxie hydatique expérimentale. *C. R. S. B.*, 1909, t. 67, p. 499.
- CICULESCO MAVROMATI. — Un cas d'anaphylaxie vermineuse transmise de l'homme au cobaye. *C. R. S. B.*, 1927, t. 97, p. 995.
- COURMONT (P.). — Précis de pathologie générale.
- CROIZAT (P.). — 1) Lésions anatomo-pathologiques dans les réactions anaphylactiques et au cours des injections répétées d'albuminoïdes. *Thèse* Lyon, 1926-1927.
- 2) Les lésions anatomo-pathologiques viscérales au cours des états protéo-anaphylactiques expérimentaux. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1929, p. 803.
- CRUVEILHIER. — Anaphylaxie provoquée par l'antipyrine. *C. R. S. B.*, 1911, t. 71, p. 223.
- DANYSZ. — 1) Les causes des troubles observés après l'injec-

tion des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques.

2) Les causes de l'intolérance arsénobenzolique et les moyens de les éviter,

In *Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, 16 décembre 1916, pp. 246 et 535.

DESAUX, BAUXIS-LAGRAVE, BOUTELIER et BARBIER. — L'acétonurie au cours des érythrodermies exfoliantes post-arsénciales. *S. F. D. S.*, 1921, p. 337.

DEVÉ. — Intoxication hydatique post-opératoire. *Revue de Chirurgie*, 1911, t. 44, p. 98.

EMERY et MORIN. — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris Médical*, 24 janvier 1920, p. 80.

FABRY. — Sur la spécificité de l'anaphylaxie chez le lapin. *C. R. S. B.*, 1925, t. 92, p. 467.

FEUILLIE. — Leucopathie et sensibilisation. *Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, 1923.

FLANDIN et TZANCK. — 1) Diagnostic de l'anaphylaxie alimentaire aux moules par l'épreuve de l'anaphylaxie passive provoquée chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1913, t. 74, p. 945.

2) Anaphylaxie active aux arsénobenzènes chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1921, t. 85, p. 993.

GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzols (éruptions érythémateuses survenant chez des syphilitiques traités par les arsénobenzols). *Thèse*, Paris, 1929.

GATÉ. — 1) Œdème facial à répétition consécutif aux médications novarsénobenzolique, puis bismuthique, successivement instituées. *S. F. D. S.*, novembre 1926.

2) Intolérance successive au novarsénobenzène, au bismuth, puis au mercure, et caractérisé par des manifes-

tations identiques. *Lyon Médical*, 16 octobre 1928, t. 140, p. 408.

GATÉ et H. GARDÈRE. — Accidents bismuthiques multiples : stomatite ulcéreuse, manifestations pulmonaires (grippe bismuthique à forme thoracique), érythrodermie. *Lyon Médical*, 31 juillet 1927, t. 140, p. 109.

GATÉ, H. THIERS, P. CUILLERET. — 1) La grippe bismuthique considérée comme une fièvre de sensibilisation métallique. *C. R. S. B.*, 19 janvier 1931, p. 299.

2) Contribution à la pathogénie de la grippe bismuthique. Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 3 février 1931, in *Lyon Médical* du 22 mars 1931, p. 38.

3) Sur le rôle de la sensibilisation dans les accidents de l'arsénothérapie. Société de Biologie de Lyon, séance du 16 mars 1931 ; *C. R. S. B.*, 1931, t. 106, p. 1031.

GATÉ, H. THIERS, CHARPY et P. CUILLERET. — 1) Toxidermie bulleuse chez une malade atteinte de lichen plan et soumise à un traitement par l'acétylarsan. *S. F. D. S.*, janvier 1931, p. 110.

2) Toxidermie bulleuse par sensibilisation survenue à la deuxième injection d'acétylarsan chez une malade atteinte de lichen plan : résultats biologiques. *Société de Dermatologie de Lyon*, séance du 26 février 1931.

3) Erythrodermie post-novarsénobenzolique. — Autohémothérapie. — Furunculose et abcès sous-cutanés. — Sensibilisation au novarsénobenzol. — Preuves biologiques. *S. F. D. S.*, mars 1931, n° 3, p. 400.

GATÉ, M. BERNHEIM, H. THIERS et P. CUILLERET. — Eruption due au salicylate de soude ; preuves biologiques de sa nature toxique. *Société de Dermatologie de Lyon*, séance du 26 février 1931.

GAUTRELET. — Cité par GONIN, in *Annales de Dermatologie*, 1913, p. 87.

- GERNEZ. — *Thèse de doctorat en médecine*, Lille, 1924.
- GHEDINI et ZAMORANI. — Anaphylaxie durch echinococcusgifte. *Centralblatt für bacteriologie*, 14 juin 1910, p. 49.
- GIROUD. — Rhume des foin, étude clinique, expérimentale et thérapeutique. *Thèse*, Paris, 1926.
- GOLOVANOFF. — De la sensibilisation par voie cutanée. *C. R. S. B.*, 1926, t. 94, p. 6.
- GONIN. — Réactions d'intolérance aux arsénobenzènes ; crises nitritoïdes. *Annales de Dermatologie*, 1923, t. 4, p. 87.
- GOUGEROT et BLAMOUTER. — Anaphylaxie mercurielle. *S. M. H. P.*, 1922, t. 46, pp. 868 et 873.
- GOUGEROT et PEYRE. — Anaphylaxie et sensibilisation au Bismuth. *Annales des maladies vénériennes*, n° 7, juillet 1927, p. 181.
- GOUGEROT, COHEN et URHY. — Anaphylaxie à l'or. *Archives dermato-syphiligraphiques de la Clinique de l'Hôpital St-Louis*, septembre 1929, p. 590.
- GOUVEIA (V. de). — Les mouvements de circumduction dans le choc anaphylactique du cobaye ; leur reproduction par injection intracardiaque d'air. *C. R. S. B.*, 1931, t. 106, p. 565.
- GRYSEZ et BERNARD. — Sur un moyen de déceler l'état anaphylactique chez les malades traités par la sérothérapie. *C. R. S. B.*, 1912, t. 73, p. 387.
- HÉRAN et SAINT-GIRON. — Un cas d'anaphylaxie à la quinine chez un paludéen ; intolérance absolue, et urticaire, antianaphylaxie par voie gastrique, guérison. *Paris Médical*, 1917, p. 161.
- JAUSION. — *S. F. D. S.*, 1931 (n° 3, mars), p. 427.

- JEANSELME et POMARET. — 1) Recherches expérimentales sur le choc par les corps phénoliques (trinitrophénol, arséno et novarsénobenzènes). *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 26 juillet 1921.
- 2) Etude expérimentale des phénomènes de choc produits par les arsénos et novarsénobenzènes. *Annales de Médecine*, t. 10, n° 6, décembre 1921, p. 476.
- JOLTRAIN. — Les urticaires. Doin, édit., Paris, 1930.
- JUNG. — Néosalvarsan et tension artérielle. *C. R. S. B.*, 1931, t. 106, p. 666.
- JUSTER. — Cité par GONIN (le facteur sympathique de la crise nitritoïde, crise vagotonique. *S. F. S. D.*, avril 1922, p. 168.
- KENIGSFELD. — Cité par ZUNZ, in *Eléments de pharmacodynamie générale*. Chapitre 12.
- KOPACZEWSKI. — 1) L'anaphylaxie. *Annales de Médecine*, 1920, t. 7, p. 361.
- 2) Anaphylaxie et intoxication, données récentes sur l'anaphylaxie. *Gazette des Hôpitaux*, 1923.
- KEPINOW. — Anaphylaxie chez des animaux éthyroïdés nourris avec de la thyroïde. *C. R. S. B.*, 1922, p. 409.
- LANG. — La sensibilité aux médicaments. *Thèse*, Paris, 1929.
- LANGERON. — 1) Les phénomènes de choc, revue critique, clinique et expérimentale. *Gazette des Hôpitaux*, 1926, pp. 5 et 37.
- 2) Recherches cliniques et expérimentales sur les phénomènes de choc. *Annales de Médecine*, juillet 1926, pp. 36-51.
- 3) Compréhension et délimitation de l'anaphylaxie clinique. *Journal Médical Français*, mai 1930, p. 154.

LAVERGNE et FLORENTIN. — Recherches expérimentales sur l'anaphylaxie au vin blanc. *C. R. S. B.*, t. 93, p. 775.

LEHNER et RAJKA. — Cités par FERRARI, in « Transport passif de l'hypersensibilité à l'iodure de Potassium dans la dermatite herpétiforme de Dürhing ». (*Il Dermo Sifil-grafo*), août 1930, p. 489.

LEMAIRE. — 1) Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques. *Thèse*, Paris, 1906-1907.

2) Anaphylaxie hydatique. *Algérie Médicale*, mai 1928.

LEREDDE et DROUET. — La crise hémoclasique (nitritoïde) de l'arsénobenzol. *Gazette des Hôpitaux*, 1920, n° 105, p. 1677.

LÉRI. — Asthme, anaphylaxie et antianaphylaxie. *Journal Médical Français*, 1920, n° 12, p. 487.

LESNE et DREYFUS. — Accidents dus au 606 et anaphylaxie. *C. R. S. B.*, 17 février 1912.

LESNE et BLAMOUTIER. — Asthme anaphylactique. *Journal Médical Français*, mai 1930, p. 164.

LUMIÈRE (A.). — 1) Le problème de l'anaphylaxie. Doin, édit., Paris, 1924.

2) Que vaut la théorie de l'anaphylaxie basée sur l'altération fonctionnelle de la sensibilité organique. *Presse Médicale*, 28 août 1926, p. 1105.

3) A propos de la sensibilisation anaphylactique. *Presse Médicale*, 15 décembre 1926, p. 1574.

MAIGNON. — Transmission immédiate de l'anaphylaxie passive homogène par injection veineuse ou péritonéale d'une substance extraite du sang de chien sensibilisés au sérum de cheval ; réalisation avec cette même substance de l'anaphylaxie in vitro. *C. R. S. B.*, 1927, t. 96, p. 941.

- MILIAN. — 1) Arsénobenzol, érythèmes et rubéole. *Paris Médical*, 11 août 1917, p. 131.
- 2) Syphilis, réaction d'Herxheimer, biotropisme microbien. *Paris Médical*, 31 juillet 1920, p. 91.
- 3) Les érythèmes arsénicaux du neuvième jour. *Revue de Médecine*, 1920, t. 37, p. 221.
- 4) Volume des discussions (Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, Strasbourg, 1923, pp. 314-315.
- 5) Les éruptions médicamenteuses. *Paris Médical*, 16 janvier 1926, p. 77.
- 6) Phénomènes anaphylactiques et phénomènes de choc. *Presse Médicale*, 15 décembre 1926, n° 100, p. 1575.
- 7) Le Biotropisme. Baillière, édit., Paris, 1929.
- MINET et BRUYANT. — Anaphylaxie aux extraits d'organes. *C. R. S. B.*, 1911, t. 71, p. 166.
- MINET et LECLERC. — Fragilité du poison anaphylactique, nouveau moyen d'éviter les accidents anaphylactiques. *C. R. S. B.*, 1911, t. 70, p. 227.
- MORENAS. — Anaphylaxie dans les helminthiases intestinales. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 décembre 1922, p. 773.
- MOUTIER. — Les urticaires mercurielles. *Thèse*, Lyon, 1930.
- NATALI. — Anafilassi da chinino. *Annali d'Igiene*, 1922, t. 32, p. 857.
- NATTAN-LARRIER, LÉPINE et RICHARD. — Anaphylaxie sérique héréditaire. *C. R. S. B.*, 1928, t. 99, p. 1224.
- NATTAN-LARRIER et RICHARD. — Transmission héréditaire de l'anaphylaxie. *C. R. S. B.*, 1929, t. 100, p. 332.
- NICOLAS, LEBEUF et ROUSSET. — Deux cas d'éruption cutanées dues au salicylate de soude. *S. F. D. S.*, juillet 1930, p. 826.

- NICOLAS, LEBEUF et WEIGERT. — Erythrodermie post-novarséno-benzolique. *S. F. D. S.*, mars 1931, p. 388.
- NICOLLE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906, t. 20, pp. 625-698-801.
- NICOLLE et POZERSKI. — Hypersensibilité au suc pancréatique inactif. *C. R. S. B.*, 1910, t. 168, p. 1113.
- PAGNIEZ. — Recherche de l'anaphylaxie dans deux cas d'intolérance pour l'antipyrine. *S. M. H. P.*, mars 1914, t. 37, p. 430.
- PAGNIEZ et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Etude physio-pathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante ; anaphylaxie et antianaphylaxie. *Presse Médicale*, n° 65, 23 novembre 1916, p. 529.
- PARISOT et SIMONIN. — De l'anaphylaxie passive au liquide hydatique, recherches expérimentales et applications cliniques. *C. R. S. B.*, 1920, 9 mars, p. 362.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Ce qu'on entend en médecine par *Anaphylaxie*. *Presse Médicale*, 5 juillet 1930, n° 54, p. 905.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MAURIC, GIROUD et HUGO. — 1) Essai de transfert à l'homme des anticorps de l'animal sensibilisé. *C. R. S. B.*, 1930, t. 103, p. 1205.
- 2) Mise en évidence des qualités antigéniques d'un extrait par la méthode de Prausnitz et Küstner. *C. R. S. B.*, 1930, t. 103, p. 1207.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et BLAMOUTIER. — La cuti-réaction dans l'asthme, le coryza spasmodique, le rhume des foins, la migraine, l'urticaire, l'eczéma. *Presse Médicale*, 25 mars 1925, p. 385.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, BLAMOUTIER, J. BESANÇON et GIROUD. — Anaphylaxie passive locale. *C. R. S. B.*, 1926, t. 95, p. 1196.

- PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, CLAUDE et GIROUD. — L'éosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques. *Presse Médicale*, 22 décembre 1926, p. 1601.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT et GIROUD. — Anaphylaxie passive cutanée chez l'homme. *Annales de Médecine*, 1927, t. 22, p. 260.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT et Mlle V. HEIMANN. — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées, anaphylaxie, idiosyncrasie. Masson, édit., Paris, 1930.
- PASTEUR-VALLERY-RADOT et ROUQUES. — 1) Les phénomènes de choc dans l'urticaire, étude clinique et thérapeutique. Masson, édit., Paris, 1930.
- 2) Les phénomènes de choc dans l'urticaire. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 10, p. 1041.
- PÉHU, DESPEIGNES et CHARLEUX. — Anaphylaxie à l'insuline. *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 9 juin 1925.
- PIERRET et GERNEZ. — 1) Sensibilisation anaphylactique chez le cobaye par voie épidermique, pansement au sérum. *C. R. S. B.*, 1925, t. 92, p. 795.
- 2) Recherches comparatives sur la sensibilisation anaphylactique par voie intradermique et par voie hypodermique chez le cobaye. *C. R. S. B.*, 1925, t. 93, p. 179.
- 3) La lésion locale joue-t-elle un rôle dans la sensibilisation anaphylactique par voie intradermique chez le cobaye ? *C. R. S. B.*, 1925, t. 93, p. 633.
- POMARET. — Qu'est-ce que la crise nitritoïde ? *La Médecine*, nov. 1921, pp. 107-108.
- POMARET et BLAMOUTIER. — Recherches sur l'acidose au cours des érythrodermies post-arsénicales. *S. F. D. S.*, 1922, p. 115.

PUENTE et CORVIDIOLA. — Hypersensibilité aux arsénobenzènes, érythrodermies vésiculo-œdémateuses, intradermo-réactions. *Bruxelles Médical*, t. 10, n° 47, 21 septembre 1930.

RAVAUT. — 1) Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de 3 à 5 jours après la deuxième injection de 606. *S. M. H. P.*, 1911, t. 32, p. 365.

2) Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. *Rapport au deuxième Congrès des Dermatologistes et des Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, 1923.

RAVAUT et WEISSENBACH. — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observés chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1911, p. 255.

RAYNAUD et LACROIX. — Un cas d'anaphylaxie à l'insuline, essai de pathogénie des œdèmes insuliniens. *S. M. H. P.*, 29 mai 1925, p. 831.

RAYNAUD, MONTPELLIER et LACROIX. — Erythème scarlatiniforme desquamatif post-arsénobenzolique d'origine anaphylactique. *S. M. H. P.*, 1923, t. 47, p. 992.

RICHEL. — 1) Effets produits in vitro par l'injection de sérum des chiens anaphylactisés. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, t. 21, p. 515.

2) De la réaction anaphylactique in vitro. *C. R. S. B.*, 1909, t. 66, p. 1005.

3) L'anaphylaxie. Alcan, édit., Paris, 1930.

SIMON (Clément). — La réaction de Prausnitz et Küstner et son importance pour la pathogénie de l'urticaire. *Bulletin Médical*, 23 octobre 1930, p. 758.

SPASSITCH. — Etude expérimentale de l'anaphylaxie digestive chez le cobaye. *Thèse*, Lyon, 1926.

SPILLMANN. — Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. *Rapport au deuxième congrès des Dermatologistes et des Syphiligraphes de langue française*, Strasbourg, 1923.

THIERS, CECCALDI et BOUYSSSET. — Guérison complète d'une arthrite purulente gonococcique traitée par la sérothérapie intraveineuse et intraarticulaire, et par la diathermie, absence d'accidents sériques. *Lyon Médical*, 1930, t. 145, p. 793.

THIERS et CROIZAT. — Sensibilisation au cyanure de mercure intraveineux (urticaire), transmission de cet état au cobaye. *C. R. S. B.*, 1930, t. 103, p. 794.

THIERS et ROUSSET. — 1) Démonstration par l'anaphylaxie passive du rôle de la sensibilisation dans la pathogénie d'une éruption au cours d'un traitement salicylé. *C. R. S. B.*, 1930, t. 105, p. 407.

2) Application de la méthode de l'anaphylaxie passive d'ACHARD et TZANCK à une éruption due au salicylate de soude. *S. F. D. S.*, séance du 30 novembre 1930 (Filiale de Lyon).

TZANCK. — 1) Choc passif chez le cobaye par injection intracardiaque de sérum d'intolérants et d'arsénobenzène. *C. R. S. B.*, 1921, t. 85, p. 839.

2) Accidents des médications antisypilitiques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1927, t. 97, p. 685.

3) Intoxication et intolérance ; de l'intolérance à l'anaphylaxie ; intolérance et biotropisme ; immunisation et mécanisme de l'immunité. *S. M. H. P.*, 1930, pp. 149, 228, 508, 561.

4) Erythrodermie arsénobenzolique (intoxication, biotropisme, ou intolérance). *S. F. D. S.*, 1930, p. 578.

VALIN. — Rôle du « terrain » dans l'asthme bronchique. *Thèse*, Lyon, 1930.

VERDIER. — Du diagnostic de l'anaphylaxie au lait de vache chez le nourrisson. *Thèse*, Paris, 1923.

VERNET. — Mécanisme et traitement des manifestations anaphylactiques, la sensibilisation (réponse à M. LUMIÈRE). *Presse Médicale*, 13 novembre 1926, p. 1427.

WEILL-HALLE et LEMAIRE. — 1) Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye. *C. R. S. B.*, 1907, t. 63, p. 748.

2) Anaphylaxie passive du cobaye pour le sérum de cheval. *C. R. S. B.*, 1908, t. 65, p. 141.

3) La séro-anaphylaxie clinique et expérimentale. *Semaine Médicale*, 15 septembre 1909, p. 433.

WEINBERG et CIUCA. — 1) Recherches sur l'anaphylaxie hydatique expérimentale. *C. R. S. B.*, 1913, t. 74, p. 958.

2) Analogies des symptômes de l'anaphylaxie expérimentale avec les accidents observés chez l'homme. *C. R. S. B.*, 1913, t. 74, p. 987.

3) Anaphylaxie hydatique passive. *C. R. S. B.*, 1913, t. 74, p. 1318.

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire, la crise hémoclasique initiale. *S. M. H. P.*, 1914, t. 37, p. 256.

WIDAL, ABRAMI et LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Médicale*, 4 mars 1922, n° 18, p. 189.

YAMANOUCHI. — Expériences d'anaphylaxie chez l'homme et chez le singe. *C. R. S. B.*, 1910, t. 68, p. 1000.

ZUNZ (Edgard). — *Eléments de pharmacodynamie générale*. Masson, édit., Paris, 1930.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER : <i>Pathogénie générale des accidents liés à l'action des médicaments</i>	9
A. Les diverses pathogénies invoquées....	10
B. Critique de ces pathogénies	12
CHAPITRE II : <i>Les critères de l'allergie</i>	25
A. Les critères cliniques	26
B. Les critères de laboratoire	34
CHAPITRE III : <i>La méthode de la sensibilisation passive chez le cobaye</i>	47
Sensibilisation protéique	48
Sensibilisation médicamenteuse	51
Technique expérimentale	55
CHAPITRE IV : <i>Observations</i>	69

CHAPITRE V : <i>Allergie et accidents chimiothérapiques</i>	133
Evolution générale des idées sur le rôle de l'allergie dans les accidents de la chimiothérapie	133
Etude analytique de la pathogénie des différents accidents	135
Etude synthétique du rôle de l'allergie	162
Intrication des pathogénies	169
Les particularités et les inconnues de l'allergie médicamenteuse	171
CONCLUSIONS	177
BIBLIOGRAPHIE	181
